

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA**

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

***DOENÇA AUTO-IMUNE DE TIREÓIDE E
DISFUNÇÃO TIREOIDIANA EM PACIENTES COM
ARTRITE REUMATÓIDE***

Fabírcia Torres Gonçalves

**Uberlândia
2007**

FABRÍCIA TORRES GONÇALVES

***DOENÇA AUTO-IMUNE DE TIREÓIDE E
DISFUNÇÃO TIREOIDIANA EM PACIENTES COM
ARTRITE REUMATÓIDE***

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.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Tannús Jorge

Co-orientadores: Roberto Ranza

Prof. Dr. Ben Hur Braga Taliberti

**Uberlândia
2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G635d Gonçalves, Fabrícia Torres, 1979-
Doença auto-imune de tireóide e disfunção tireoidiana em pacien-

tes com artrite reumatóide / Fabrícia Torres Gonçalves. - 2007.

91 f. : il.

Orientador: Paulo Tannús Jorge.

Co-orientadores: Roberto Ranza, Ben Hur Braga Taliberti.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Inclui bibliografia.

1. Tireóide - Doenças - Teses. 2. Artrite reumatóide - Teses. I. Jorge, Paulo Tannús. II. Ranza, Roberto. III. Taliberti, Ben Hur Braga. IV. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. V. Título.

CDU: 616.441

FABRÍCIA TORRES GONÇALVES

***DOENÇA AUTO-IMUNE DE TIREÓIDE E
DISFUNÇÃO TIREOIDIANA EM PACIENTES COM
ARTRITE REUMATÓIDE***

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.

Uberlândia, de 2007

Banca Examinadora

Ao mestre de grande genialidade,
referência de profissionalismo e
ética, e grande amigo, cuja sintonia
de almas me permite considerá-lo
como um pai: Paulo Tannús Jorge.

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido **Márcio Leitão**, por tudo que representa na minha vida: o ombro amigo, o cúmplice diário, o companheiro incansável, o meu ponto de equilíbrio, o amor pra vida inteira...

À minha mãe Rámiza que, mesmo à distância, segue com seu amor incondicional e infinito cada passo de minha caminhada; à minha irmã Juliana Torres Gonçalves, meu pai João Batista de Lima Gonçalves e meu irmão Fabrício Torres Gonçalves pelo carinho e incentivo.

À Dra. Maria Luiza M. P. Fernandes pelo conhecimento transmitido, pela amizade sincera e pela forma carinhosa com que tem me acolhido, proporcionando momentos de convivência muito agradáveis.

Ao casal Taciana Carla Maia Feibermann e Michael Lewin Feibermann, grandes amigos que estiveram sempre presentes, apoiando e incentivando, nos momentos mais difíceis desta jornada.

Ao Dr. Roberto Ranza pela gentileza, receptividade, parceria e convivência agradável durante o período inteiro de coleta dos dados, além da ajuda e contribuição científica, fundamentais para este trabalho.

Ao Dr. Ben Hur pelos comentários pertinentes e reflexivos que foram importantes para o enriquecimento das discussões.

Aos mestres Miguel Tannus Jorge e Lindioneza Adriano Ribeiro pelo compromisso com um ensino de qualidade e pela luta incansável em prol do crescimento deste Programa de pós-graduação.

À Mary Ivone da Silva pelo grande auxílio na coleta dos dados e pelo belo trabalho que desenvolve em benefício dos pacientes portadores de artrite reumatóide.

À equipe da Traumatologia e Ortopedia pela gentileza com que me receberam.

RESUMO

Estudos anteriores têm sugerido uma associação entre artrite reumatóide (AR) e doença auto-imune da tireóide (DTA). No entanto, a investigação de rotina de DTA na AR não é defendida por todos os autores devido à grande variabilidade na prevalência de DTA em pacientes com AR e ao número pequeno de trabalhos. Assim, o objetivo do estudo foi conhecer se ocorre associação entre DTA e AR e avaliar se existe correlação da doença tireoidiana com fator reumatóide (FR), fator anti-nuclear (FAN) e atividade da AR. Participaram do estudo 189 pacientes atendidos no ambulatório de Reumatologia do HC-UFU: 72 com diagnóstico de AR (critérios do ACR, 1987) e 117 com doença reumatológica não auto-imune (grupo controle). Todos realizaram coleta sanguínea para dosagem de TSH, FT4, anti-TPO e anti-Tg. Os pacientes com AR realizaram ainda FAN e dosagem de FR; o DAS28 (Disease Activity Score/28 joint counts) foi utilizado para avaliação da atividade de doença. Disfunção tireoidiana foi encontrada em 11 (14,86%) e anticorpos antitireoidianos em quinze (20,83%) pacientes com AR, comparados a 18 (15,20%) e treze (11,11%) do grupo controle, respectivamente. Não houve associação de doença tireoidiana com FR, FAN, uso de DMARDs, corticóides ou atividade da AR. Neste estudo, não foi possível demonstrar associação entre doença tireoidiana e AR; isto sugere que, pelo menos em algumas populações, esta associação não ocorre, ou não é forte o suficiente, do ponto de vista epidemiológico, para justificar a pesquisa rotineira de anticorpos antitireoidianos e TSH em todos os pacientes com AR.

Descritores: auto-imunidade, glândula tireóide, artrite reumatóide, auto-anticorpos.

ABSTRACT

Previous investigations have suggested an association between autoimmune thyroid disease (AITD), an organ-specific autoimmune disease, and rheumatoid arthritis (RA), a systemic autoimmune disorder. However, this association is controversial because of the great variability of the AITD prevalence in RA patients, the small number of studies and the varying opinions of researchers. The aim of this study is to determine whether there is relationship between AITD and RA and evaluate the correlation of thyroid disease with rheumatoid factor, antinuclear antibodies, and RA activity disease. This case-control study included 189 patients who were consecutively seen in the Rheumatology Clinics of HC-UFU/MG: 72 with RA (ARA criteria, 1987) and 117 with non-autoimmune rheumatic diseases. Blood samples were collected from all subjects for TSH, FT4, anti-TPO and anti-Tg measurement; RA patients were also tested for rheumatoid factor and antinuclear antibodies and the Disease Activity Score using 28 joints count was assessed to measure the disease activity. Thyroid dysfunction was found in 11 (14.86%) and thyroid autoantibodies in 15 (20.83%) RA patients, compared to 18 (15.20%) and 13 (11.11%) of the control group, respectively. There was no correlation between thyroid disease with rheumatoid factor, antinuclear antibodies, disease modifying drugs use, corticosteroids use or RA activity disease. In conclusion, no association could be demonstrated between thyroid disease and RA; this suggests that, at least in some populations, this association does not occur, or it is not strong enough – from the epidemiologic point of view – to justify the routine thyroid antibodies and thyrotropin tests in all RA patients.

Key words: autoimmunity, thyroid gland, rheumatoid arthritis, autoantibodies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Prevalência de anticorpos antitireoidianos (anti-TPO e/ou anti-Tg) nos 72 pacientes com AR e 117 pacientes do grupo controle54

Gráfico 2 - Prevalência de anticorpos antitireoidianos (anti-TPO e/ou anti-Tg) com valor >100mUI/mL nos 72 pacientes com AR e 117 pacientes do grupo controle55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação, de acordo com idade, entre os 72 pacientes estudados com AR e 117 do grupo controle, avaliados de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007 no HC-UFMFU/MG.....	52
Tabela 2 – Comparação, de acordo com o sexo, entre os 72 pacientes estudados com AR e 117 do grupo controle, avaliados de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007 no HC-FMUFU/MG.....	52
Tabela 3 – Características dos pacientes com AR quanto à presença de fator reumatóide, FAN, uso de DMARDs, uso de corticóides e atividade de doença.....	53
Tabela 4 – Prevalência de anticorpos antitireoidianos nos 72 pacientes com AR estudados e 117 pacientes controles, avaliados no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007 no HC-FMUFU/MG.....	54
Tabela 5 – Prevalência de disfunção tireoidiana nos 72 pacientes com AR e nos 117 pacientes controles, avaliados no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007, no HC-FMUFU/MG.....	56
Tabela 6 – Comparação quanto ao tempo de diagnóstico da AR, presença de FR, FAN, uso de corticóides e uso de DMARDs entre os portadores de AR com DTA (n=15) e sem DTA (n=57), atendidos no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007 no HC-FMUFU/MG.....	57
Tabela 7 – Comparação quanto ao tempo de diagnóstico da AR, presença de FR, FAN, uso de corticóides e uso de DMARDs entre os portadores de AR com disfunção e sem disfunção tireoidiana atendidos no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007 no HC-FMUFU/MG.....	57

Tabela 8 – Correlação entre atividade de doença (DAS28) e DTA em 64 pacientes portadores de AR atendidos no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007 no HC-FMUFU/MG.....58

Tabela 9 – Correlação entre atividade de doença (DAS28) e disfunção tireoidiana em 64 pacientes com AR atendidos no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007 no HC-FMUFU/MG.....58

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR - *American College of Rheumatology*

AINHs - anti-inflamatórios não hormonais

AIRE - *autoimmune regulator*

Anti-Tg - antitireoglobulina

Anti-TPO - antitireoperoxidase

APCs - células apresentadoras profissionais

AR - artrite reumatóide

ARA - *American Rheumatism Association*

CASI - *chronic arthritis systemic Index*

CDAI - índice clínico de atividade de doença

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CRH - corticotrofina

CTLA-4 - *cytotoxic t-lymphocyte associated antigen 4*

DAIS - doenças auto-imunes sistêmicas

DAOE - doenças auto-imunes órgão-específicas

DAS - *disease activity score*

DAS28 - *Disease Activity Score/28 joints count*

DG - doença de Graves

DIT - diiodotirosina

DM1 - diabetes mellitus tipo 1

DMARDs - drogas modificadoras do curso da doença

DP - desvio padrão

DPC - *Diagnostic Products Corporation*

DTA - doença auto-imune de tireóide

EM - esclerose múltipla

ES - esclerose sistêmica

EUA - Estados Unidos da América

EVA - escala visual analógica

FAN - fator anti-nuclear

FT4 - tiroxina livre

HC-FMUFU/MG - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia/Minas Gerais

HLA - *human leukocyte antigen*

IFN - interferon

IFP - interfalanganas proximais

IgG - imunoglobulina G

IgM - imunoglobulina M

IL - interleucina

LES - lúpus eritematoso sistêmico

MCFs - metacarpofalanganas

MHC - *major histocompatibility complex*

MIT - monoiodotirosina

MTFs - metatarsofalanganas

NHANES III - National Health and Nutrition Examination Survey

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR - proteína c reativa

PTPN22 - *protein tyrosine phosphatase non-receptor 22*

RANKL – *receptor activator of nuclear factor kappa B ligant*

RCT - receptor da célula T

SDAI - índice simplificado de atividade de doença

SS - Síndrome de Sjögren

T3 - triiodo tironina

Th - T helper

TH - tireoidite de Hashimoto

TLRr - receptores *toll-like*

TNF - fator de necrose tumoral

TRAb - *thyroid receptor antibody*

TRAIL - *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligant*

Tregs – T regularatórias

TSH - hormônio tireoestimulante

VHS - velocidade de hemossedimentação

VR - valor de referência

SUMÁRIO

1.0 Introdução	15
2.0 Referencial teórico.....	19
2.1 DOENÇAS AUTO-IMUNES	20
2.2 DOENÇA AUTO-IMUNE DA TIREÓIDE	22
2.2.1 História da doença.....	22
2.2.2 Classificação.....	23
2.2.3 Diagnóstico.....	23
2.2.4 Epidemiologia.....	24
2.2.5 Fatores externos	27
2.2.6 Fatores genéticos.....	28
2.2.7 Patogênese	30
2.3 ARTRITE REUMATÓIDE.....	34
2.3.1 Epidemiologia.....	35
2.3.2 Diagnóstico e classificação.....	36
2.3.3 Fatores genéticos.....	38
2.3.4 Fatores externos	39
2.3.5 Patogênese	40
2.3.6 Auto-anticorpos	42
2.3.7 DAS28.....	43
2.3.8 Tratamento.....	44
3.0 Objetivo.....	47
4.0 Pacientes e métodos.....	49
5.0 Resultados	53
6.0 Discussão	61
7.0 Conclusão.....	70
8.0 Considerações finais	72
REFERÊNCIAS	74
ANEXO 1.....	88
ANEXO 2.....	89
ANEXO 3.....	90
ANEXO 4.....	90
ANEXO 4.....	91
ANEXO 5.....	92
ANEXO 6.....	93

1 - Introdução

A doença tireoidiana auto-imune (DTA) é uma das doenças auto-imunes órgão-específicas (DAOE) mais prevalentes na população geral (prevalência de 10% a 18%).^{1,2,3,4,5} Várias outras DAOE podem estar associadas à DTA, como vitiligo, diabetes mellitus tipo 1 (DM1), doença celíaca, doença de Addison, *miastenia gravis* e anemia perniciosa. Em algumas situações, essa associação é muito forte e torna necessária a pesquisa da DTA em portadores de determinadas doenças auto-imunes; como exemplo, a dosagem de anticorpos antitireoidianos é indicada de rotina aos pacientes com DM1 e ainda, segundo alguns autores, aos portadores de doença celíaca, adrenalite auto-imune e anemia perniciosa.^{6,7,8,9,10}

As evidências de uma relação entre DTA e doenças auto-imunes sistêmicas (DAIS) são bem menores. Em pacientes portadores de síndrome de anticorpo antifosfolípedes não foi detectada maior prevalência de anticorpos tireoidianos¹¹; porém uma frequência elevada de DTA em pacientes com esclerose sistêmica (ES)^{11,12,13}, lúpus eritematoso sistêmico (LES)^{14,15,16,17} e Síndrome de Sjögren (SS)^{17,18,19} foi documentada por muitos pesquisadores. Os dados referentes à relação entre DTA e Artrite Reumatóide (AR) são controversos e serão objeto do nosso estudo.

Buchanan e cols. verificaram uma alta prevalência de anticorpos antitireoidianos em mulheres com AR e de AR em mulheres com Tireoidite de Hashimoto (TH); apesar das dificuldades da época na caracterização da auto-imunidade contra a tireóide e quanto aos critérios de definição da AR, este trabalho tem importância, por ter sido um dos primeiros a correlacionar estas doenças.²⁰ Desde então, trabalhos realizados com outras populações encontraram prevalência bastante variável de DTA (9% a 32%)^{11,14,20,21,22,23,25,26,27,28,29,30} e de disfunção tireoidiana (7,5% a 19%)^{11,14,21,22,23,24,28,31,32} em pacientes com AR. Nem todos os estudos conseguiram comprovar associação entre

estas doenças, além disso, alguns deles estão sujeitos a críticas relacionadas, principalmente, a questões metodológicas.

Alguns pesquisadores sugerem, ainda, associação de AR não somente com DTA, mas também com outras DAOE, como DM1, *miastenia gravis* e anemia perniciosa. Thomas e cols. documentaram uma freqüência maior de DTA e anticorpos anti-células parietais em pacientes com AR, e ainda de DM1 nos seus familiares de primeiro e segundo graus.²¹ Este estudo, junto a outros que descreveram famílias geneticamente mais predispostas ao desenvolvimento tanto de AR quanto de DTA, reforçam a idéia do envolvimento genético na origem e agregação destas doenças. Genes relacionados ao HLA (HLA-DR3, HLA-DR4) e, mais recentemente, outros genes não-HLA (PTPN22 e CTLA4) são descritos como possíveis candidatos a serem o *link* etiológico entre doenças auto-imunes, pois regulam pontos-chave da resposta imunológica.^{27,33,34,35,36,37} No entanto, os resultados dos trabalhos realizados no campo da genética também são contraditórios.

Demonstrar uma sobreposição entre AR e DTA seria relevante não apenas para a descoberta dos possíveis *links* genéticos e imunológicos envolvidos na agregação entre DAOE e DAIS, como também teria importância na prática clínica. É conhecido que a presença de anticorpos tireoidianos oferece maior risco de evolução para hipotireoidismo subclínico e que pacientes com anticorpos positivos e TSH elevado evoluem, numa taxa de 5% ao ano, para hipotireoidismo clínico.^{2,38} Além disso, as disfunções subclínicas da tireóide podem resultar em conseqüências desfavoráveis e significativas no perfil lipídico, no quadro psiquiátrico, no desempenho cardíaco e até mesmo no risco cardiovascular dos pacientes.^{39,40,41,42} Especificamente nos portadores de AR, no trabalho de Dessein e cols., o hipotireoidismo subclínico mostrou-se como fator de risco independente para dislipidemia e resistência à insulina³²; no artigo de Raterman e cols., o

hipotireoidismo clínico foi associado, de forma independente, a um maior risco cardiovascular em mulheres com AR.⁴³ Assim, comprovar que portadores de AR têm maior chance de desenvolver DTA daria suporte para a realização de *screening* com anticorpos anti-tireoidianos e TSH nestes pacientes; para os casos em que apenas os anticorpos fossem positivos estaria indicada, então, a monitorização mais freqüente do TSH com o objetivo de diagnosticar e tratar precocemente a disfunção tireoidiana.

A despeito do que existe de evidência, a pesquisa rotineira de doença tireoidiana na AR não é defendida por todos os autores; isto se deve ao número ainda considerado pequeno de trabalhos e às falhas metodológicas de alguns deles, bem como à grande variabilidade encontrada na prevalência de DTA em pacientes com AR. Assim, a realização de novos estudos epidemiológicos, em populações não avaliadas previamente, pode contribuir para que se estabeleça a relevância clínica da associação entre estas doenças.

2 - Referencial teórico

2.1 DOENÇAS AUTO-IMUNES

As doenças auto-imunes são classificadas em dois grandes grupos: DAOE e DAIS. Nas DAOE - como DM1, TH, doença de Graves (DG), vitiligo, doença celíaca, *miastenia gravis* e outras - a agressão imune predominante é do tipo celular, dirigida contra antígenos de um mesmo órgão; já nas DAS - como LES, AR, SS e ES - há uma reação inflamatória sistêmica, com predomínio da imunidade humoral, produção de anticorpos contra antígenos nucleares e presença de complexos imunes que se depositam, além da ativação e consumo de complemento.^{44,45}

Em cada um destes grupos, uma sobreposição importante de doenças pode acontecer, tanto em um mesmo indivíduo quanto em membros de uma mesma família.^{44,45,46,47} Entre as DAOE, esta sobreposição já foi comprovada em diversos estudos^{6,7,8,9,10,45} A DTA, por exemplo, tanto pode ocorrer de forma isolada quanto vir associada a outras desordens auto-imunes, endocrinológicas ou não, compondo as chamadas síndromes poliglandulares auto-imunes⁷. Por outro lado, também se observam de forma muito freqüente as síndromes de *overlap* entre as DAIS, em que características de duas ou mais doenças do colágeno se sobrepõem em um mesmo paciente.⁴⁶

Os trabalhos que demonstram sobreposição entre DAOE e DAIS são cada vez mais numerosos. A associação de doenças como DTA e LES, localizadas em pólos opostos do espectro de auto-imunidade, mostrou-se bastante prevalente em algumas pesquisas.^{14,15,16,17}

Assim, entender por que motivo em alguns pacientes a resposta auto-imune é voltada para apenas um órgão e em outros a agressão é sistêmica, ou quais os mecanismos envolvidos na agregação familiar das doenças auto-imunes, ou ainda, por que subgrupos de pacientes com DAOE parecem estar sob maior risco de desenvolver

DAIS são questionamentos ainda sem respostas claras na literatura. Acredita-se que nestas doenças existam defeitos em pontos-chave de regulação do sistema imune, os quais, pelo menos em parte, são determinados geneticamente. Em algumas situações, essas falhas no sistema imune seriam comuns às DAOE e DAIS, justificando a coexistência destas patologias.^{36,37,47}

As desordens auto-imunes são doenças complexas, sendo necessários defeitos em múltiplos genes, além de fatores ambientais, para o desencadeamento do processo. Os genes do MHC (*major histocompatibility complex*), em particular os alelos do HLA (*human leukocyte antigen*), são os que mais influenciam na susceptibilidade a estas doenças. Os genes do HLA codificam proteínas de membrana que são responsáveis pela apresentação de antígenos às células do sistema imune; assim, certos alelos podem conferir maior risco, por possuírem maior afinidade a peptídeos próprios e, posteriormente, apresentá-los a células auto-reativas. O HLA confere risco genético elevado para o desenvolvimento de AR, DM1 e SS, porém a contribuição destes alelos tem sido considerada de menor importância na DTA.^{47,48,49,50}

Uma variedade de outros genes foram associados com predisposição à auto-imunidade.^{36,37,51} Becker e cols. encontraram dezoito diferentes grupos de genes não-HLA possivelmente relacionados com a associação de duas ou mais desordens auto-imunes.⁵¹ Entretanto, o CTLA-4 (*cytotoxic t-lymphocyte associated antigen 4*) e o PTPN22 (*protein tyrosine phosphatase non-receptor 22*) são os principais candidatos a link genético entre estas doenças. O CTLA-4 codifica uma proteína de membrana co-estimulatória que regula de forma negativa a ativação do linfócito T. Polimorfismos do CTLA-4 já foram associadas à LES, AR, EM, DTA e DM1.^{33,37,49-52} O PTPN22 codifica a fosfatase tirosina linfóide que regula a interação antígeno-receptor nas células T de memória e efectoras, inibindo a ativação destas células; além disso, regulam a

diferenciação de células B. Estudos têm demonstrado associação deste gene com AR, LES, SS, DM1 e DG.^{34,35,37,49,50,51,52,53,54}

2.2 DOENÇA AUTO-IMUNE DA TIREÓIDE

2.2.1 História da doença

Os primeiros casos de DTA datam de 1912, quando Hakaru Hashimoto descreveu pacientes com doença tireoidiana crônica que apresentavam, ao estudo histológico, uma glândula com infiltração linfocítica difusa, fibrose e atrofia do tecido.⁵⁵ Entretanto, apenas em 1956, com a demonstração de anticorpos anti-tireoglobulina (anti-Tg) no soro de pacientes com TH⁵⁶ e da indução de tireoidite em ratos após a imunização com tiroglobulina humana⁵⁷, ficou estabelecido o caráter auto-imune da doença. Na mesma época, Adams descreveu a presença de um “fator” no soro de pacientes com tireotoxicose que estimulava a liberação do hormônio tireoidiano⁵⁸; algum tempo depois, este fator foi identificado como o anticorpo anti-receptor de TSH (TRAb) estimulador.⁵⁹ Em 1964, foram descobertos, ainda, os anticorpos anti-microsossomais, que reagem contra preparações contendo membranas de células tireoidianas.⁶⁰ Posteriormente, com o desenvolvimento de métodos laboratoriais mais acurados, a tiroperoxidase, uma das principais enzimas envolvidas na síntese de hormônio tireoidiano, foi reconhecida como sendo o antígeno contra o qual os anticorpos anti-microsossomais reagem.⁶¹

Anticorpos contra outros antígenos tireoidianos já foram descritos^{62,63}, entretanto anti-Tg, anti-peroxidase (anti-TPO) e TRAb representam, atualmente, os principais marcadores da auto-imunidade tireoidiana.

2.2.2 Classificação

A TH com ou sem bócio, acompanhada ou não de hipotireoidismo e a DG caracterizada tipicamente pela presença de hipertireoidismo, bócio e exoftalmopatia representam as duas principais formas de DTA. O mixedema primário ou idiopático descrito por muitos autores como uma outra forma da doença corresponde, na realidade, ao estágio final da TH, no qual predominam a fibrose e atrofia do tecido tireoidiano. A tireoidite linfocítica silenciosa, tireoidite subaguda, tireoidite pós-parto e a hashitoxicose são consideradas variantes ou subtipos da DTA que costumam evoluir com disfunção transitória da glândula.^{64,65}

2.2.3 Diagnóstico

A dosagem dos anticorpos tireoidianos por meio de métodos laboratoriais disponíveis comercialmente é a forma mais utilizada na prática clínica para o diagnóstico de DTA. Existem trabalhos que demonstraram correlação entre estes anticorpos e a presença de infiltração linfocítica da glândula e entre os títulos de anti-TPO e o grau de severidade da infiltração.^{66,67}

A pesquisa do TRAb tem sido realizada apenas em pacientes com tireotoxicose em situações específicas devido ao alto custo e à incapacidade dos principais ensaios em diferenciar os TRAb estimuladores dos inibidores.⁶¹ O anti-TPO e o anti-Tg são, portanto, os anticorpos mais amplamente solicitados. De acordo com os ensaios imunométricos atuais, quase todos os pacientes com TH (97% a 99%) e mais de 75% dos pacientes com DG têm anti-TPO positivo; para anti-Tg estes percentuais são menores, aproximadamente 80% e 50%, respectivamente.^{55,68,69}

Achados ultra-sonográficos também mostraram correlação com infiltrado linfocítico na glândula tireóide. Os estudos sugerem que a hipoecogenicidade do tecido tireoidiano, visualizada à ultra-sonografia, seja um sinal precoce de DTA e preditivo de hipotireoidismo.^{70,71}

2.2.4 Epidemiologia

A prevalência de doença tireoidiana na população geral é elevada, porém variável entre os diversos estudos epidemiológicos.^{1,2,3,4,5} Fatores associados à susceptibilidade genética, a diferenças 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. No entanto, existe concordância nos resultados, no que se refere à predominância da DTA no sexo feminino (3:1 a 5:1) e ao aumento de prevalência da doença com a idade.

O primeiro grande estudo epidemiológico de prevalência das desordens tireoidianas foi conduzido entre 1972 e 1974, no distrito de Wickham (Reino Unido), uma região considerada suficiente quanto ao aporte de iodo. Participaram do estudo 2779 indivíduos (54% mulheres e 46% homens) com média de idade de 47anos. A prevalência de TSH elevado foi de 5,0% nas mulheres e 2,8% nos homens. O valor do TSH não variou com a idade entre os homens, mas aumentou significativamente em mulheres com mais de 45anos. A prevalência de anticorpos anti-tireoidianos (anti-Tg e/ou anti-microsomal) foi de 11,2% nas mulheres e 2,8% nos homens; esta frequência também não variou com idade entre os homens, mas entre as mulheres aumentou de 8,1% abaixo dos 45anos para 20% acima dos 85 anos.¹

Um novo levantamento na mesma comunidade de Whickham foi realizado vinte anos depois, com o objetivo de determinar a incidência da doença tireoidiana. Foram avaliadas 1.882 dos 2.779 participantes do estudo inicial. A incidência de disfunção tireoidiana foi baixa: hipotireoidismo nas mulheres 3,5/1000/ano e nos homens 0,6/1000/ano; hipertireoidismo nas mulheres 0,8/1000/ano e indetectável nos homens. Neste estudo, 26% das mulheres e 9% dos homens tinham anticorpos tireoidianos positivos. Os pesquisadores demonstraram que TSH elevado, anticorpos positivos ou a combinação destes achados são os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de hipotireoidismo em ambos os sexos. Nas mulheres com TSH elevado e anticorpos positivos, o risco de hipotireoidismo foi de 4,3% ao ano, com apenas TSH elevado o risco foi de 2,6% e apenas anticorpos positivos, 2,1%. Além disso, houve correlação entre os títulos dos anticorpos tireoidianos e o risco de hipotireoidismo; evoluíram para hipotireoidismo no período de vinte anos, 4% das mulheres com anticorpos negativos, 23% com anticorpos fracamente positivos (títulos de 1:100-1:200), 33% com anticorpos moderadamente positivos (títulos de 1:400–1:800) e 53% com anticorpos fortemente positivos (títulos \geq 1:800) no estudo original.²

Nos Estados Unidos, o estudo NHANES III avaliou 17.353 sujeitos acima de doze anos de idade; hipotireoidismo foi encontrado em 4,6% e hipertireoidismo em 1,3%; anti-TPO positivo foi detectado em 13% e anti-Tg em 11,5% da população total. TSH elevado e anticorpos anti-tireoidianos foram mais prevalentes nas mulheres que nos homens, em brancos que em negros e aumentaram com a idade. Houve correlação apenas do anti-TPO (não do anti-Tg) com disfunção tireoidiana (hipertireoidismo ou hipotireoidismo).³ Em outro grande estudo americano realizado no estado de Colorado, com 25862 indivíduos, a prevalência de TSH elevado foi maior: 9,5% entre todos os participantes; TSH suprimido

foi encontrado em 2,2% da amostra. No subgrupo de indivíduos sem uso prévio de medicação tireoidiana, os valores foram de 8,7% e 1,0%, respectivamente.⁷²

Na Europa, foram realizados trabalhos em áreas consideradas deficientes em iodo. Em Copenhague, Dinamarca, região com deficiência *borderline* de iodo, pesquisadores encontraram prevalência baixa de hipotireoidismo (1,0%) e relativamente elevada de hipertireoidismo (2,0%) quando comparada àquela encontrada em regiões suficientes em iodo, confirmando a relação existente entre baixo consumo de iodo e maior prevalência de hipertireoidismo. Anti-TPO foi positivo em 16,9% das mulheres e em 6,9% dos homens do total da amostra; esta frequência foi significativamente maior (83%) nos pacientes com TSH acima de 5mU/l. Em um subgrupo de pacientes com excreção elevada de iodo urinário, houve maior prevalência de TSH elevado e anti-TPO positivo, sugerindo uma relação entre consumo excessivo de iodo e risco de hipotireoidismo por TH.⁷³

Uma comparação da prevalência de doença tireoidiana entre duas áreas com diferente aporte de iodo, uma com deficiência leve (iodúria de 53µg/l) e outra com deficiência moderada (iodúria de 68µg/l), foi realizada no estudo de Knudsen e cols. (2000). Os pesquisadores encontraram níveis menores de TSH (devido ao declínio do TSH com a idade) nas áreas de moderada deficiência que nas áreas de deficiência leve. Esses níveis reduzidos de TSH foram observados predominantemente no subgrupo de pacientes idosos com bócio nodular, sugerindo um aumento de hipertireoidismo devido à doença nodular autônoma em idosos nas áreas de menor aporte de iodo.⁷⁴

2.2.5 Fatores externos

Assim como em outras doenças auto-imunes, uma predisposição genética e o contato com fatores ambientais específicos são necessários para que o processo de auto-imunidade seja desencadeado.

Entre os fatores externos, o iodo é considerado o mais importante agente indutor de auto-imunidade tireoidiana. Este halógeno faz parte da estrutura do hormônio tireoidiano. Durante a hormonogênese, o influxo de iodo no tirócito e sua incorporação na molécula de tiroglobulina levam à formação do MIT (monoiidotirosina) e DIT (diidotirosina) que posteriormente irão acoplar-se para dar origem ao T3 e T4.^{75,76,77}

Quando há deficiência importante de iodo, a produção de hormônio tireoidiano se torna insuficiente; isto pode ser particularmente grave em pacientes grávidas levando a hipotireoidismo fetal e danos neurológicos irreversíveis para o concepto. O sal, a água e o leite são os principais veículos utilizados nos programas de saúde para suplementação de iodo e prevenção de hipotireoidismo congênito. A quantidade de ingestão diária de iodo recomendada são de 90µg para crianças de 2 a 6 anos, 150µg para crianças até doze anos, adolescentes e adultos, e 200µg para gestantes.⁷⁸ A OMS (Organização Mundial de Saúde) utiliza como parâmetro para avaliar a adequação de consumo de iodo a mediana da concentração urinária de iodo (em µg/L). Em crianças de seis a doze anos de idade, iodúria <20µg/L é considerada totalmente insuficiente; entre 20µg/L e 49µg/L muito insuficiente; entre 50µg/L e 99µg/L insuficiente; 100µg/L a 299µg/L é considerado o nível ótimo; acima de 300µg/L indica uma ingestão excessiva de iodo na alimentação.⁷⁹

Por outro lado, o excesso de iodo pode induzir auto-imunidade tireoidiana por mecanismos diversos. A oxidação de quantidades excessivas de iodo pela TPO dentro da célula folicular gera produtos de oxidação intermediários que lesam lipídios e proteínas

da membrana celular, causando destruição tóxica do tirócito (necrose).^{47,64,77} O excesso de iodo pode, ainda, afetar diretamente a molécula de tiroglobulina e aumentar a sua imunogenicidade seja pela criação de novos epítomos seja pela exposição de epítomos crípticos; isto pode favorecer a apresentação da Tg por APCs (células apresentadoras profissionais) e estimular a ativação de linfócitos auto-reativos.⁷⁶ Outros possíveis mecanismos associados ao excesso de iodo são: o aumento da atividade de mieloperoxidases dos macrófagos, aumento da maturação de células dendríticas e do número de linfócitos T circulantes e aumento da produção de anticorpos pelas células B.^{47,64}

A relação entre consumo excessivo de iodo e indução de auto-imunidade tireoidiana também tem sido sugerida em trabalhos epidemiológicos.^{80,81} Teng e cols. estudaram regiões da China com deficiência e excesso de iodo; estes pesquisadores encontraram incidência elevada de tireoidite auto-imune e hipotireoidismo subclínico nas áreas de maior ingestão alimentar de iodo.⁸⁰

Outros fatores externos que desencadeiam DTA, por mecanismos diversos, são as infecções virais e bacterianas, o estresse, a irradiação externa da tireóide, os esteróides sexuais e o uso de drogas como interferon alfa, IL-2, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos, terapia anti-retroviral, lítio e amiodarona.^{64,75,82-84}

2.2.6 Fatores genéticos

Estudos epidemiológicos sugerem que a susceptibilidade genética é o fator que mais contribui para o desenvolvimento de DTA.^{85,86} A taxa de risco de TH entre irmãos, calculada dividindo a prevalência da doença entre irmãos pela prevalência na população geral, é de 25, quando se utilizam dados do NHANES III, o que é bastante significativo

considerando que taxas de risco acima de 5 indicam forte influência genética na origem da doença.⁸⁵ Em estudos com gêmeos, a taxa de concordância de anticorpos antitireoidianos varia de 47% a 80% em gêmeos monozigóticos e de 23% a 40% em gêmeos dizigóticos.⁸⁶ O fato da taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos não atingir 100% implica que existam outros fatores, além da genética, associados à doença. Além disso, um padrão típico de herança mendeliana não foi observado, o que sugere que a herança da DTA é poligênica, ou seja, existe uma somatória de risco conferido por vários alelos diferentes.⁸⁷

Genes do HLA, localizados no cromossomo 6p21, e o gene da molécula regulatória CTLA-4 são os principais genes de susceptibilidade para DTA. O HLA DR5 e HLA DR3 conferem um risco relativo de 3,1 e 5,1 para o desenvolvimento de DTA, respectivamente.^{88,89} Em caucasianos, houve associação de TH com os haplótipos HLA-DR3, DR4, DR5, DQA1*0301, DQB1*0201 e DQB1*0301.⁹⁰ Outros estudos demonstraram associação da DG com os alelos DR3 (DRB1*0304) e DQA1*0501.⁹¹ Entretanto, estudos de *linkage* falharam em detectar ligação entre HLA e DTA, sugerindo que a contribuição dos alelos HLA no risco genético de DTA parece não ser tão importante.⁸⁸

O gene CTLA-4, localizado fora da região do HLA, é um dos mais pesquisados como indutor de auto-imunidade, não apenas tireoidiana. Polimorfismos no gene CTLA-4 já foram relacionados ao desenvolvimento de DG, DTA e produção de auto-anticorpos.^{92,93} Alguns autores demonstram ainda que polimorfismos neste gene diminuem a chance de remissão da DG.⁹⁴

Vários outros genes foram associados com predisposição à DTA, incluindo o gene AIRE, genes que codificam citocinas (moléculas importantes na regulação da resposta imune e nos processos de indução de apoptose), genes que codificam antígenos

tireoidianos (receptor do TSH ou TRAb, tireoglobulina e tireoperoxidase), o gene da imunoglobulina da classe IgG e do receptor da vitamina D.^{47,85} Esta heterogeneidade genética indica que cada um destes alelos confere risco pequeno para DTA, o que reflete a grande complexidade envolvida no processo de desenvolvimento da doença.

2.2.7 Patogênese

A quebra de tolerância imunológica contra antígenos tireoidianos é considerada o ponto fundamental na patogênese da DTA. 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. Existem alguns mecanismos de tolerância de que o organismo dispõe para evitar a auto-reatividade: tolerância central, periférica e anergia.^{47,64,65}

A tolerância central ocorre principalmente no timo do feto, onde células T auto-reativas são deletadas após apresentarem antígenos próprios na superfície. Esse processo tem forte regulação de um fator de transcrição que é o produto do gene AIRE.^{64,65}

Após entrar em contato com uma molécula antigênica na circulação periférica, as APCs (células dendríticas e macrófagos) fagocitam este antígeno e expõem seus epítopos aos linfócitos T através de moléculas de superfície do MHC de classe II (MHCII). Existem populações distintas de linfócito T *helper* (Th) CD4⁺ que, diante de um estímulo antigênico, podem desencadear duas respostas diferentes: linfócitos Th1 que secretam IL-2, IFN- γ e TNF- α induzindo uma resposta de citotoxicidade celular imuno-mediada e linfócitos Th2 que secretam IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 ativando linfócitos B, os quais produzem imunoglobulinas específicas contra o antígeno. Um outro subgrupo de células

CD4⁺ são as chamadas células T regulatórias (Tregs) ou tipo 3, que secretam citocinas imunossupressoras como IL-10 e TNF β ; essas células exercem a função de regular a resposta imune, tanto a antígenos próprios quanto não-próprios e controlam, de forma supressiva, a magnitude da resposta, inibindo os processos de auto-imunidade.^{64,95,96}

Para que haja estimulação dos linfócitos Th, além da interação entre os receptores da célula T (RCT) e o complexo antígeno/MHCII nas APCs, também se faz necessária a interação entre moléculas co-estimulatórias presentes na superfície destas células. A família de proteínas B7 das APC e seus receptores nos linfócitos Th, CD28 e a molécula CTLA-4, são as principais moléculas co-estimuladoras conhecidas. A interação de B7 com CD28 desencadeia uma resposta positiva, B7-1 estimula linfócitos Th1 e B7-2 estimula uma resposta mediada por Th2. Quando há interação de B7 com CTLA-4 há uma resposta regulatória negativa. Existe, ainda, a presença de uma molécula CTLA-4 solúvel, que pode competir com B7 na ligação com CD28, impedindo a ativação de linfócitos T ou, na presença de células T já ativadas, pode prejudicar a regulação negativa ao impedir a ligação B7/CTLA-4 na superfície celular. Defeitos nestes mecanismos co-estimulatórios ou co-inibitórios dos linfócitos Th, assim como, alteração na atividade de células Tregs são exemplos de mecanismos de quebra de tolerância periférica e anergia.^{47,64,65}

Na DTA, o passo inicial é o aumento do influxo de células dendríticas e macrófagos para o interior do tecido tireoidiano, provavelmente após lesão do tecido (excesso de iodo, infecções virais ou bacterianas, medicamentos) o que leva à exposição de auto-antígenos e início do processo inflamatório. Estas APCs migram para o linfonodo de drenagem e apresentam os auto-antígenos tireoidianos a linfócitos Th e linfócitos B auto-reativos que escaparam dos mecanismos de tolerância central no timo. Na presença de outros mecanismos de quebra de tolerância, agora periférica, os linfócitos auto-

reativos, após infiltrarem o tecido tireoidiano, conseguem perpetuar o processo de auto-agressão. Entre os principais mecanismos de quebra de tolerância periférica presentes na DTA destacam-se: a expressão anômala de MHCII na superfície do próprio tirócito que passa também a apresentar auto-antígenos tireoidianos às células T ativadas, alterações genéticas na molécula de CTLA-4 ou aumento na molécula de CTLA-4 solúvel que impede a regulação negativa de células Th, e ainda supressão da atividade de linfócitos T reguladores.^{47,64,65,97,98}

Acredita-se que o tipo de população de linfócitos Th ativado na resposta imune exerça grande influência sobre o fenótipo final da DTA. Assim, nos pacientes com TH a ligação entre APCs e linfócitos se faz preferencialmente por meio de moléculas B7-1, gerando ativação de subgrupos de linfócitos Th1 (citocinas IFN- γ , TNF- α , IL-12), o que resulta numa resposta predominante do tipo celular com destruição progressiva do tecido tireoidiano por citotoxicidade. Ao contrário, na DG há predomínio de ativação de linfócitos por moléculas B7-2, sendo favorecida a resposta humoral mediada por Th2 (citocinas IL-4, IL-5, IL-10); ocorre, então, aumento na produção de imunoglobulinas que estimulam o receptor de TSH causando tireotoxicose. É importante ressaltar que existe resposta mista tanto na TH, quanto na DG, mas predomina a ativação Th1 na primeira e Th2 na segunda.^{64,65,95,97}

Como resultado da resposta humoral, ocorre a produção de anticorpos contra antígenos tireoidianos específicos, sendo os mais importantes o anti-Tg, anti-TPO e o TRAb.⁶² Outros auto-anticorpos, como o anti-simportador de sódio e iodo e o anticorpo contra componentes do núcleo, já foram descritos, porém ainda não se conhece a importância destes anticorpos.^{62,63} Acredita-se que anti-TPO e anti-Tg não exerçam papel etiopatogênico importante na DTA, servindo apenas como marcadores de auto-imunidade. Entretanto alguns estudos demonstraram que o anti-TPO pode inibir a

atividade enzimática da peroxidase, induzir citotoxicidade celular dependente de anticorpo causando lise de tirócitos e ainda ter habilidade de fixação e ativação do complemento resultando em morte celular mediada por complemento.^{62,68,99,100} Já o TRAb desempenha uma função ativa na patogênese da DTA; na DG TRAb estimuladores aumentam a secreção de hormônio tireoidiano e estimulam o crescimento e a vascularização da glândula; na TH, TRAb bloqueadores podem estar presentes em 20% a 50% dos casos.^{62,101,102}

Quanto aos mecanismos de lesão celular mediados por linfócitos, além da citotoxicidade decorrente da resposta Th1 e suas linfocinas, existem outros implicados na destruição de tirócitos. Entre estes mecanismos, estão incluídos o dano celular decorrente da liberação de grânulos contendo perforina/granzima, a citotoxicidade via ativação do complemento e, de forma mais importante, a morte celular programada (apoptose).^{64,65,100,103,104}

Os dois principais sistemas de apoptose que podem ser ativados na DTA são a via Fas-Fas ligante (Fas-FasL) e o sistema TRAIL-R1/R2. Essas vias induzem morte mediante ativação intra-celular de uma série de proteases (caspases) que atuam digerindo todo o conteúdo da célula. Fas é uma proteína transmembrana tipo I pertencente à superfamília do receptor TNF que, ao interagir com Fas ligante, uma proteína transmembrana tipo II, induz apoptose. Também existem formas solúveis de Fas e FasL que podem bloquear a interação Fas-FasL de superfície e inibir a morte celular. As células tireoidianas podem expressar Fas constitutivamente, mas essa via encontra-se inibida em condições normais. Entretanto, na presença de citocinas como IFN- γ , IL-1 β e TNF- α e de linfócitos T ativados que expressam FasL durante a resposta auto-imune na DTA, ocorre ativação do sistema Fas-FasL e apoptose do tirócito.^{64,65,104,105,106}

Na DG, ocorre reduzida interação Fas-FasL e aumento da expressão da molécula anti-apoptótica Bcl-2 nas células foliculares da tireóide que protege estas células da morte, resultando na hiperplasia tecidual típica da doença. Ao contrário, na TH, o aumento da expressão Fas-FasL e diminuição da expressão de Bcl-2 na célula folicular favorecem a apoptose, redução do número de tirócitos e hipotireoidismo.^{47,65,104}

Na outra via de apoptose, TRAIL (*ligante relacionado ao TNF que induz apoptose*) é uma proteína transmembrana, semelhante ao FasL, que ativa a cascata de caspases e induz apoptose após interagir com TRAIL receptores R1 (DR4) e R2 (DR5) expressos constitutivamente nas células tireoidianas normais. As células imunes ativadas podem estimular a via TRAIL-TRAIL R1/R2 através da liberação de algumas citocinas inflamatórias como o TNF- α e a IL-1 β , levando à destruição das células da tireóide.^{65,86}

2.3 ARTRITE REUMATÓIDE

A AR é uma doença de caráter inflamatório crônico, cuja característica mais marcante é a intensa sinovite de articulações diartrodiais. Clinicamente, a artrite costuma ter distribuição simétrica; é caracterizada pela presença de dor, calor, edema, limitação de movimento e, ocasionalmente, derrame articular. As articulações dos punhos, metacarpofalângianas (MCFs), metatarsofalângianas (MTFs), interfalângianas proximais (IFPs), tornozelos, joelhos, cotovelos e ombros são as mais frequentemente afetadas. A artrite pode ter uma evolução benigna, ou progredir para destruição da cartilagem articular e do osso subcondral, resultando em deformidade e, às vezes, anquilose. Apesar do acometimento peculiar das articulações, a AR é uma doença sistêmica; vários sinais e sintomas envolvendo outros órgãos podem estar presentes como febre, fraqueza, perda de peso, anemia,

linfadenopatia, pleurite, pericardite, nódulos subcutâneos e vasculite cutânea, dentre outras.^{107,108}

A AR está associada a consideráveis morbidade e mortalidade. Após dez anos de diagnóstico, metade dos pacientes possui incapacidade funcional significativa e este número aumenta para 80% após vinte anos^{107,109}; além disso, a expectativa de vida dos portadores de AR é reduzida em cinco a dez anos, sendo o excesso de mortes ocasionado pelo número elevado de infecções, doença cardiovascular, particularmente doença coronariana, e doenças respiratórias.^{107,108,110}

2.3.1 Epidemiologia

A AR é considerada um dos tipos mais comuns de poliartrite inflamatória que acomete preferencialmente as mulheres (3:1) na faixa etária dos 35 aos 50anos. A prevalência desta doença é de, aproximadamente, 0,5 a 1% na população geral, porém não é a mesma em todas as populações.^{50,110,111} Os povos nativos da América do Norte possuem as taxas de prevalência de AR mais elevadas (5,3% entre os índios Pima).^{50,112} Ao contrário, uma ocorrência baixa foi observada em países da África, na China e no Japão.^{50,113,114} Em estudos com populações rurais da Nigéria nenhum caso de paciente com AR foi encontrado na amostra estudada.¹¹³

Trabalhos recentes têm revelado que, nos últimos anos, a prevalência e a incidência da AR estão em declínio. Em Rochester, nos Estados Unidos, incidência de AR nas mulheres caiu de 83/100.000 entre 1955-1965 para 40/100.000 entre 1985-1994.¹¹⁵ No Reino Unido, de 1981 a 1991, houve uma queda de 31% na prevalência de AR nas mulheres e de 19% nos homens.¹¹⁶ Este achado também foi demonstrado em populações de grande prevalência de AR, como nos índios

Pima.¹¹⁷ Os fatores envolvidos na redução da incidência e prevalência da AR não são conhecidos; muitos pesquisadores acreditam na possibilidade do papel protetor do uso de anticoncepcionais orais e outros na influência de fatores dietéticos para explicar tal fenômeno, mas essas hipóteses ainda necessitam de comprovação científica.¹¹⁸ Também há indícios de redução na gravidade da AR, visto que a proporção de pacientes com fator reumatóide, nódulos subcutâneos ou erosões diminuiu nos últimos anos. Apesar disso, não existem evidências de queda de mortalidade com o passar dos anos.^{111,119}

2.3.2 Diagnóstico e classificação

Nenhum sintoma, sinal ou exame laboratorial é específico da AR, o que já antecipa a dificuldade para se estabelecer o diagnóstico desta doença. Assim, a aplicação de “critérios” é a forma utilizada para diagnosticar AR e diferenciá-la de outras artrites de caráter inflamatório.

Em 1958, um comitê da *American Rheumatism Association* (ARA) publicou uma lista de onze critérios diagnósticos para AR que foi construída por médicos experientes na área com base no conhecimento sobre a doença daquela época. O comitê estabeleceu a classificação de AR em clássica, definitiva, provável e possível de acordo com a quantidade de critérios presentes (7, 5, 3 ou 2, respectivamente). Antes de 1958, estes critérios já existiam, porém, nessa publicação, houve o acréscimo da forma “artrite clássica”, revisão dos critérios de exclusão e a definição de alguns aspectos antes considerados controversos, como a duração necessária dos sintomas articulares, a metodologia do FR, entre outros.¹²⁰

Em 1987, o *American College of Rheumatology* (ACR) desenvolveu novos critérios diagnósticos de AR (anexo 1). Para isso, um grupo de médicos comparou estatisticamente a frequência de achados clínicos, radiológicos ou laboratoriais presentes em pacientes que consideravam casos definidos de AR com pacientes portadores de outras doenças articulares reumatológicas. Apesar de esta metodologia ter sido mais sistematizada, a avaliação clínica continuou sendo a base fundamental para a maioria dos critérios adotados.¹²¹

Uma alteração nos critérios de 1987 foi proposta por Symons e cols. no sentido de ampliar o diagnóstico a pacientes com doença antiga, que não apresentassem artrite, mas apenas deformidade, no momento da avaliação médica. Assim, para preencher os critérios 2, 3 e 4, tanto a presença de artrite como de deformidade passaram a ser consideradas.¹²²

Existem várias limitações referentes ao diagnóstico de AR. Dentre elas, está o caráter subjetivo de alguns dos parâmetros, baseados na opinião do médico. Além disso, casos iniciais de AR, muitas vezes, não preenchem os critérios em uma única ocasião, sendo necessário um período de tempo para avaliar se esses pacientes acumulam critérios suficientes. No entanto, essa é considerada a melhor forma de diagnosticar a doença, sendo a mais utilizada em trabalhos científicos porque possibilita a obtenção de grupos homogêneos de pacientes.¹¹¹

O ACR também desenvolveu critérios para classificação da AR. Quanto à capacidade funcional, os pacientes são classificados em classe 1, 2, 3 e 4, de acordo com o nível de capacidade para realização de atividades diárias e ocupacionais. Durante a evolução clínica, os pacientes com AR costumam apresentar fases de remissão e de maior atividade de doença; a remissão é o objetivo primário do tratamento da AR e quase nunca ocorre de forma espontânea. Segundo o ACR, um paciente está em remissão quando a

rigidaz matinal é menor que 15 minutos, o VHS é menor que 30mm/h nas mulheres e 20mm/h nos homens, e estão ausentes fadiga, dores articulares, dor à movimentação das articulações e edema de tecidos periarticulares e tendões.^{107,123} Vários autores têm utilizado, ainda, o termo “artrite inicial” para definir um estágio precoce da doença nos pacientes que, pela primeira vez, apresentam sintomas de artrite, porém inexitem sinais de destruição ou deformidades ósseas. Não é bem estabelecido na literatura um tempo de duração máximo para definição de artrite precoce, porém grande parte dos autores considera o período de até 12 meses a partir do início dos sintomas.^{107,124}

2.3.3 Fatores genéticos

Estima-se que a contribuição genética para a susceptibilidade à AR seja de, aproximadamente, 60%, o que indica um papel importante deste fator na gênese da doença. Alguns destes genes são importantes para o início da doença, outros estão mais relacionados à persistência ou até mesmo à severidade da AR.¹¹¹

A taxa de concordância da AR em gêmeos monozigóticos é elevada, sendo quatro vezes maior que a encontrada em gêmeos dizigóticos.¹²⁵ As evidências do envolvimento genético também aparecem em estudos de migração; pesquisadores observaram que a frequência da AR não se modificou em populações rurais da China após a migração para regiões urbanizadas de Hong Kong.¹¹⁴ Entretanto, nos estudos de agregação familiar não houve evidência de risco aumentado de recorrência da doença em parentes de pacientes com AR, comparados com parentes de não portadores de AR.¹²⁶

Aproximadamente 50% do risco genético na AR pode ser atribuído a genes do HLA. O alelo HLA DRB1*0404 é o mais forte fator de risco, mas além dele outros alelos estão envolvidos como HLA DRB1*0101, DRB1*0401, DRB1*0405 e DRB1*1001. Foi

demonstrado também que heterozigotos compostos HLA DRB*0401/*0404 possuem risco maior que homozigotos DRB1*0101.¹²⁷ Outros autores sugerem, ainda, que os genes HLA têm apenas uma associação fraca com o desenvolvimento da AR em si, mas estão fortemente associados à severidade da doença.¹¹¹

Outros *loci* gênicos têm sido identificados como marcadores de susceptibilidade ou severidade de AR. Entre esses, estão o gene do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), o gene CYP19 e genes que codificam citocinas como o IFN- γ .^{50,111}

2.3.4 Fatores externos

Vários fatores externos podem servir como gatilhos de auto-imunidade na AR. Entre os prováveis gatilhos, estão os agentes infecciosos, como o Epstein-Barr vírus, parvovírus, Proteus e Mycoplasma; entretanto, essa relação não foi comprovada em estudos epidemiológicos.⁵⁰ Por outro lado, trabalhos recentes demonstraram que o tabagismo confere risco maior para o desenvolvimento de AR; a associação do cigarro com o aparecimento de fator reumatóide também já foi encontrada.¹²⁸ Já o álcool parece conferir proteção modesta para AR¹¹¹; além disso, dietas ricas em ácidos graxos omega-3 podem ter um efeito benéfico no tratamento da AR.¹²⁹

O fato de a AR ser muito mais prevalente no sexo feminino sugere uma influência grande de fatores hormonais na susceptibilidade à doença, entretanto não existem evidências de níveis maiores de estrógenos nestas pacientes.¹¹⁸ No entanto, um risco reduzido para AR foi documentado em mulheres usando anticoncepcionais orais, o que não seria esperado. Muitos pesquisadores acreditam que a proteção à doença não seja decorrente do uso do anticoncepcional em si, e que esses agentes apenas posterguem o aparecimento da AR.^{50,117,130} Também se observa que a AR raramente acontece durante o

período gestacional e que é no período pós-parto que se concentra o maior risco para o início da doença. Esse risco maior no período pós-parto pode estar relacionado à amamentação, e não com o término da gestação, sugerindo um possível papel da prolactina em processos pró-inflamatórios.^{118,131}

2.3.5 Patogênese

A membrana sinovial é a camada de tecido conectivo que recobre a superfície interna das articulações, as bainhas dos tendões e as bursas e produz o líquido sinovial. Duas camadas compõem esse tecido: uma celular, constituída de macrófagos e fibroblastos especializados (sinoviais) e outra subcamada de tecido conjuntivo frouxo onde predominam as fibras elásticas e o colágeno. Na AR, essa membrana se modifica e se transforma em um tecido inflamatório ativado (“*pannus*”) que cresce e invade os tecidos vizinhos.¹²⁴

Os macrófagos e os linfócitos T parecem ser os tipos celulares mais importantes na propagação da sinovite. A infiltração de macrófagos e o acúmulo dessas células na sinóvia são eventos bastante precoces do processo; essas células são ativadas por fatores diversos como IFN- γ produzido por linfócitos Th1, ou ainda pelo contato direto com células T. Os macrófagos ativados produzem grande quantidade de citocinas inflamatórias e quimiocinas, como IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, proteína 1 quimioatrativa para monócitos e fatores estimuladores de colônias de granulócitos importantes para a manutenção da inflamação. Os monócitos que são atraídos para o local se diferenciam em osteoclastos maduros que contribuem para a destruição óssea. Uma taxa de apoptose de macrófagos reduzida também contribui para a inflamação do tecido sinovial.^{132,133}

Os linfócitos T CD4⁺ estão presentes em grande quantidade na articulação artrítica e possuem o papel de orquestrar a resposta imune por meio da liberação de citocinas; no entanto, não está completamente esclarecido se na AR a resposta predominante é mediada por Th1 ou Th2,¹³² nem quais os antígenos endógenos que deflagram a resposta imune; já foram descritos como possíveis auto-antígenos a proteína citrulinada, a glicoproteína 39 da cartilagem humana e a proteína ligante de cadeia pesada.¹³³ Os linfócitos B também são importantes na patogênese da AR, visto que são responsáveis pela produção do FR e estão em grande quantidade no local de inflamação.^{124, 132}

Entretanto, um evento anterior ao acúmulo de células inflamatórias nas articulações é a hiperplasia de fibroblastos sinoviais. Acredita-se que os fibroblastos sejam mediadores iniciais da inflamação; essas células podem produzir citocinas como IL-1, IL-6 e TNF- α , além de metaloproteinases que são enzimas com capacidade de erodir a cartilagem. Estudos recentes sugerem que a ativação dos fibroblastos seria através de receptores *toll-like* (TLRr) que induziriam a secreção das citocinas, atraindo as células inflamatórias; as citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α) exerceriam seus efeitos inclusive nos macrófagos e fibroblastos sinoviais retro-alimentando o processo.^{124,134}

A destruição do osso é uma das características mais marcantes da AR; a destruição ocorre pelo desequilíbrio e aumento da taxa osteoclastos/osteoblastos, o que torna a reabsorção maior que a formação óssea. RANKL (ligante do *receptor activator of nuclear factor kappa B*), uma molécula da família do TNF- α e seu receptor RANK exercem influência central neste processo. Após a ligação de RANKL ao receptor RANK de monócitos ocorre a diferenciação destas células em osteoclastos maduros. A osteoprotegerina é uma molécula solúvel que compete com RANKL pelo receptor

podendo impedir sua ativação e desta forma reduzir a destruição óssea. Em pacientes com AR, ocorre a produção de grandes quantidades de RANK por células T ativadas e macrófagos e grande expressão de osteoclastos maduros nos sítios de inflamação articular.^{132,135}

2.3.6 Auto-anticorpos

O FR representa um anticorpo, geralmente da classe IgM, contra a porção Fc de imunoglobulinas. Os métodos laboratoriais atuais (aglutinação, métodos imunonefelométricos, métodos imuno-turbidimétricos) são capazes de detectar FR com sensibilidade de até 90%.¹³⁶ O FR está presente em 50-90% dos pacientes com AR e faz parte dos critérios para diagnóstico da doença, entretanto não é um exame específico. Várias outras patologias podem apresentar FR positivo, como LES, SS, SS, crioglobulinemias, polimiosite, infecções como tuberculose e outras. Esse anticorpo pode ser detectado até mesmo indivíduos saudáveis (2 a 10%), principalmente em idosos.^{136,137} Existe correlação entre altas concentrações de FR com severidade da AR, sintomas sistêmicos, vasculite e prognóstico ruim¹³⁸; entretanto, o FR não deve ser utilizado para monitorizar atividade ou resposta ao tratamento nos pacientes com AR.¹³⁶

O anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico possui sensibilidade de 68% e especificidade de 98% para o diagnóstico de AR.¹³⁶ Apesar de ainda não estar amplamente disponível, o anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico tem sido incorporado por muitos laboratórios devido à sua alta especificidade no diagnóstico e por servir como marcador de prognóstico ruim e de severidade de doença.^{138,139}

O FAN (fator anti-nuclear) refere-se a um perfil de auto-anticorpos direcionados contra diversos antígenos do citoplasma e núcleo celulares. Vários estudos têm revelado a

presença de FAN positivo em pacientes com AR, com uma frequência que varia de 10% até 70%, mas as implicações clínicas deste achado no curso da doença ainda não são claras. A presença de FAN nos pacientes com AR já foi associada a pior evolução radiológica, influência negativa na resposta à terapia com DMARD, maior risco de vasculite, maior frequência de efeitos colaterais no uso de DMARD e maiores níveis de anti-DNA.^{136,140}

2.3.7 Disease Activity Score/28 joints count

Quantificar a atividade de doença e o dano articular é importante para monitorizar a evolução clínica e o tratamento da AR. Neste sentido, assim como para o diagnóstico de AR, não existe um exame padrão-ouro. Instrumentos que reúnem medidas quantitativas de avaliação são utilizados com o objetivo de acessar o curso da doença; a contagem de articulações com artrite (edema, dor) e exames laboratoriais (VHS, PCR e FR) são parâmetros de atividade de doença, enquanto exames radiográficos e questionários de avaliação de capacidade funcional traduzem melhor o dano articular.¹⁴¹

O DAS (*Disease Activity Score*) é um escore de atividade de doença. Na primeira versão, publicada em 1990, o escore era calculado com base no VHS, na contagem do número de articulações com edema e no índice articular de Ritchie (índice que avalia 44 articulações quanto à presença de dor).¹⁴² Em 1995, uma versão do DAS com avaliação de apenas 28 articulações (DAS28) foi publicada; esse instrumento simplificado teria a vantagem de aplicação mais fácil e rápida que o original.¹⁴³ Posteriormente, foi criada a possibilidade de se adicionar ao escore uma pontuação para auto-avaliação de saúde global. Assim, na versão atual o DAS28 depende de quatro variáveis: número de articulações com dor; número de articulações com edema; velocidade de hemossedimentação (VSH) em mm/h; e da auto-avaliação quanto à saúde global

realizada por meio de uma Escala Visual Analógica (EVA). Para obtenção do valor da EVA, o paciente marca um ponto, numa reta que varia de 0 a 100mm, que melhor representa o seu sentimento em relação à atividade da doença no momento da avaliação. Usando esses quatro dados, um escore que varia de 0 a 10 é calculado a partir de uma fórmula matemática que considera pesos diferentes para cada um dos parâmetros. O DAS28 pode ser calculado considerando apenas as três primeiras variáveis.¹⁴⁴ As articulações que devem ser avaliadas e as fórmulas matemáticas para aplicação do DAS28 com quatro e três variáveis estão representadas no anexo 2 e a EVA, no anexo 3.

Existem outros índices para avaliação de atividade de doença, entre eles o SDAI (índice simplificado de atividade de doença), o CDAI (índice clínico de atividade de doença), o índice articular de Thompson e o índice CASI (*Chronic Arthritis Systemic Index*).^{145,146} Entretanto, o DAS28 foi validado em estudos prospectivos e tem-se mostrado um instrumento simplificado e confiável para utilização em trabalhos científicos; além disso, os trabalhos demonstraram que as 28 articulações examinadas no DAS28 representam as mais frequentemente acometidas na doença.^{147,148}

2.3.8 Tratamento

Nenhuma forma de tratamento atual pode curar pacientes com AR; assim, o objetivo primário do tratamento é conseguir a remissão da doença e a recuperação da capacidade funcional destes pacientes. O uso de medicamentos em associação com medidas não farmacológicas nas áreas da terapia ocupacional, fisioterapia e ortopedia são importantes para a obtenção de resultados favoráveis.^{107, 149}

As DMARDs (drogas modificadoras do curso da doença), os AINHS (anti-inflamatórios não hormonais) e os corticóides são os principais fármacos utilizados no

tratamento da AR. Os AINHS não têm influência na evolução da doença e são prescritos para aliviar a dor. Não devem ser utilizados por períodos prolongados, visto que podem resultar em lesões gastrointestinais graves, como úlceras, perfuração gástrica e hemorragia.^{149,150}

Os corticóides são benéficos devido aos potentes efeitos na supressão de processos inflamatórios. De acordo com estudos recentes, esses fármacos estão associados com redução na progressão do dano articular, à radiografia, em portadores de AR.¹⁵¹ Cerca de 30% a 60% dos pacientes com AR fazem uso de corticóides, segundo algumas estatísticas.¹⁵⁰ Para minimizar os conhecidos e indesejáveis efeitos adversos (osteoporose, obesidade, depressão, catarata, hipertensão, dislipidemia entre outros) os corticóides devem ser utilizadas em baixas doses (<10mg/dia) e pelo menor tempo possível; além disso, eles servem de “ponte” até que ocorra o efeito terapêutico das DMARDs, por isso não devem ser prescritos isoladamente.¹⁴⁹

As DMARDs (sintéticas e biológicas) são os agentes mais efetivos no controle da AR. O diagnóstico precoce e o início de DMARDs dentro dos primeiros três meses de doença são fundamentais para o sucesso do tratamento. Essas drogas têm a capacidade de reduzir a progressão radiográfica da doença; alguns estudos demonstraram que o atraso na introdução das DMARDs está associado a aumento do dano articular em cinco anos.¹⁵² O metotrexate, a leflunomida, a sulfassalazina, a penicilamida e o sal de ouro possuem eficácia semelhante, entretanto a penicilamida e o sal de ouro são pouco utilizados devido à alta toxicidade. A cloroquina e hidroxicloroquina são menos eficazes, mas possuem boa tolerância e por isso ainda são drogas bastante usadas, principalmente em associação com o metotrexate. Dentre as DMARDs sintéticas, o metotrexate é o agente de escolha como terapia inicial, por ser eficaz e induzir resposta duradoura. Existem efeitos tóxicos potenciais para cada uma das DMARDs, que devem ser considerados no

acompanhamento do paciente. No caso do metotrexate, para reduzir a toxicidade a droga deve ser administrada junto com ácido fólico e o paciente precisa ser monitorizado com função hepática, hemograma e função renal, além de raios x de tórax em caso de suspeita de fibrose pulmonar.^{146,149,150}

Os inibidores de ação do TNF- α (infiximab, ertanecept e adalimumab) e o inibidor da IL-1 (anakira) são considerados DMARDs biológicas; apesar da necessidade evidente de um maior número de trabalhos, esses novos agentes têm-se mostrado efetivos e promissores no tratamento da AR. Os pacientes em uso de qualquer uma destas drogas devem ser avaliados quanto à presença de infecções e fazer rastreamento para tuberculose antes do início do tratamento.¹⁴⁹

3 - Objetivo

O objetivo do estudo é investigar se existe associação entre doença tireoidiana auto-imune e artrite reumatóide; além disso, avaliar se ocorre relação da doença tireoidiana com fator reumatóide, fator anti-nuclear e atividade de doença nos portadores de artrite reumatóide. Desta forma, será possível determinar se é justificável a pesquisa de anticorpos antitireoidianos e TSH em todos os pacientes com artrite reumatóide.

4 - Pacientes e métodos

Trata-se de um estudo caso-controle realizado no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia/Minas Gerais (HC-FMUFU/MG).

Os participantes foram alocados em dois grupos: o grupo 1, constituído por pacientes com diagnóstico de AR, confirmado segundo os critérios do ACR de 1987¹²¹; e o grupo 2, composto por pacientes com doenças osteomusculares (reumatológicas ou ortopédicas) não auto-imunes. Para os dois grupos foram considerados critérios de exclusão: idade abaixo de dezoito anos, uso prévio de medicações associadas à disfunção tireoidiana (lítio, amiodarona, contraste iodado, interferon), história de irradiação prévia de cabeça e pescoço, e gravidez.

Foram convidados para grupo 1 todos os pacientes com AR atendidos consecutivamente no ambulatório de Reumatologia, no período de um ano (janeiro de 2006 a fevereiro de 2007). Para o grupo controle, os pacientes foram pareados por sexo e idade, sendo selecionados nos ambulatórios de Reumatologia (de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007) e Ortopedia/Traumatologia de janeiro a fevereiro de 2007.

Do total de 222 sujeitos convidados, três pacientes negaram-se a participar, pois haviam realizado exame de função tireoidiana previamente em outro serviço; 24 aceitaram, mas não compareceram ao laboratório para coleta dos exames. Outros seis pacientes não foram incluídos por motivos diversos: no grupo de AR, em três pacientes, a doença era provável, mas não foram preenchidos todos os critérios; em um caso, o laboratório não realizou a dosagem por falta (temporária) de material reagente e a paciente não retornou ao hospital, nem possuía telefone para contato. No grupo controle: um paciente estava usando fórmula de emagrecimento (prescrita por médico da rede particular), havendo possibilidade de contaminação com T3, e um tinha diagnóstico de hipotireoidismo central.

Assim, 189 sujeitos compuseram a amostra final: 72 com AR e 117 controles. Entre os 72 pacientes com AR (62 mulheres e dez homens), a média de idade era de $50,35a \pm 10,79a$ (22a – 75a) e o tempo médio de duração da doença de $8,42a \pm 7,8a$. No grupo de pacientes controles (102 mulheres e quinze homens), a média de idade era de $51,24a \pm 11,30a$; 53 eram portadores de artrose, dezoito tinham fibromialgia, oito reumatismo miofascial, quatro osteoporose, 34 tinham mais de uma doença reumática ou outros diagnósticos como fraturas, neoplasia, tendinite e esporão do calcâneo.

As variáveis analisadas (sexo, idade, tempo de diagnóstico de doença, dados da história da doença atual e pregressa, medicações em uso, exames laboratoriais e atividade de doença) foram organizadas em fichas (protocolos), criadas com o objetivo de facilitar e sistematizar a coleta dos dados. Os protocolos dos grupos 1 e 2 estão representados nos anexos 4 e 5.

Todos os participantes se submeteram a coleta de sangue para dosagens dos hormônios e anticorpos tireoidianos: tirotropina (TSH, VR: 0,4-4 μ IU/mL), T4 livre (FT4, VR: 0,8-1,9 ng/dL), anti-peroxidase (anti-TPO) e anti-tiroglobulina (anti-Tg). Esses exames foram realizados por ensaio quimioluminométrico, utilizando aparelho Multianalisador Immulite[®] 2000 e kits comerciais do fabricante *Diagnostic Products Corporation* (DPC), de Los Angeles, Califórnia, EUA. Foram considerados positivos os valores de anti-TPO maiores que 35 IU/mL e anti-Tg maiores que 45 IU/mL.

Doença auto-imune da tireóide foi estabelecida pela presença de pelo menos um dos auto-anticorpos positivos, com ou sem disfunção tireoidiana. Disfunção tireoidiana foi definida como hipotireoidismo subclínico quando o TSH apresentava-se elevado e FT4 normal; hipertireoidismo subclínico quando TSH supresso e FT4 normal; hipotireoidismo clínico quando TSH elevado e FT4 baixo e hipertireoidismo clínico quando TSH baixo e FT4 elevado. Pacientes com hipotireoidismo ou hipertireoidismo

primários que já tinham diagnóstico prévio e usavam medicação anti-tireoidiana ou hormônio tireoidiano foram incluídos como hipotireoidismo e hipertireoidismo clínicos, respectivamente, independente do valor do TSH.

No nosso serviço, a pesquisa de FR e FAN é realizada de rotina em todos os pacientes no momento do diagnóstico de AR. Assim, os dados referentes a esses exames foram obtidos dos prontuários médicos destes pacientes e solicitados apenas caso ainda não tivessem sido realizados. O FR (VR: 0-50UI) foi dosado por imunoensaio turbidimétrico; os pacientes foram classificados quanto à presença ou ausência do FR em soropositivos ou soronegativos, respectivamente. O FAN foi realizado por técnica de imunofluorescência indireta, semi-quantitativa, utilizando como substrato células HEp-2, sendo considerado positivo FAN com título $\geq 1:40$, e fortemente positivo FAN $\geq 1:160$.

Para avaliar o grau de atividade da AR, foi utilizado o DAS28, aplicado por um único médico reumatologista e no dia (ou próximo) da coleta de sangue para as dosagens de hormônios e anticorpos tireoidianos. Neste estudo, o programa (webcalculator) do *site* www.das-score.nl foi utilizado para calcular o DAS28. Os pacientes foram classificados quanto à atividade de doença em: remissão se DAS28 $< 2,6$; atividade leve se DAS28 $< 3,2$, atividade moderada se DAS28 $\geq 3,2$ e $\leq 5,1$; e alta atividade se DAS28 $> 5,1$.¹⁴⁴

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFU-MG; todos os pacientes que aceitaram participar do estudo, após os devidos esclarecimentos, assinaram um termo de consentimento informado (anexo 6). A análise estatística foi realizada no programa *BioEstat 3.0*, utilizando os seguintes testes: qui-quadrado ou o teste exato de *Fischer* para comparar variáveis categóricas; para a comparação das médias, utilizou-se o teste t de *Student* para os dados que apresentaram distribuição normal e de *Mann-Whitney* para os que não apresentaram distribuição normal; foi considerada significância estatística um valor de $p < 0,05$.

5 - Resultados

A amostra foi considerada homogênea com relação à faixa etária e sexo, não havendo diferença estatística entre os grupos avaliados. As tabelas 1 e 2 resumiram esses dados.

Tabela 1 – Comparação, de acordo com idade, entre os 72 pacientes estudados com AR e 117 do grupo controle, avaliados de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007 no HC-FMUFU/MG.

Idade (anos)	Pacientes com AR	Grupo controle	
Média geral (\pm DP)	50,3 \pm 10,8	51,2 \pm 11,3	$p=0,58$
Média por faixa etária (\pm DP)			
18a 40a	32,2 \pm 4,9	34,4 \pm 4,9	$p=0,26$
40a 60a	49,5 \pm 5,1	49,8 \pm 5,8	$p=0,67$
60a	66,3 \pm 4,5	65,5 \pm 4,7	$p=0,84$

AR: Artrite Reumatóide; HC-FMUFU/MG: Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia/Minas Gerais.

DP: desvio padrão; a: anos.

Tabela 2 – Comparação, de acordo com o sexo, entre os 72 pacientes estudados com AR e 117 do grupo controle, avaliados de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007 no HC-FMUFU/MG.

Sexo	Pacientes com AR n (%)	Grupo controle n (%)	Total
Feminino	62 (86,11%)	102 (87,18%)	164
Masculino	10 (13,89%)	15 (12,82%)	25
Total	72 (100%)	117 (100%)	189

AR: Artrite Reumatóide; HC-MFUFU/MG: Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia/Minas Gerais.

$P=0,83$

Na tabela 3, encontram-se as características clínico-laboratoriais dos pacientes com AR. FR foi positivo em 61,1% dos pacientes e 35,5% apresentaram FAN positivo; 66,67% dos pacientes estavam em tratamento com, pelo menos, uma DMARD

(metotrexate, cloroquina ou leflunomida), e quase a metade deles (47,22%) fazia uso regular de corticóide no momento da pesquisa, com dose média de 7,5mg de prednisona (ou equivalente). A média do DAS28 escore, que foi realizado em 64 dos 72 pacientes com AR avaliados, foi de 4,12; de acordo com classificação de atividade da doença, eles se distribuíram da seguinte forma: oito pacientes em remissão, cinco com atividade leve, 26 com atividade moderada e 25 com alta atividade de doença.

Tabela 3 – Características dos pacientes com AR quanto à presença de fator reumatóide, FAN, uso de DMARDs, uso de corticóides e atividade de doença.

Parâmetro avaliado	n de pacientes (%)
Fator reumatóide	44 (61,1%)
FAN Positivo (\geq 1:40)	27 (37,5%)
Fortemente positivo (\geq 1:160)	11 (15,28%)
Uso de DMARDs	48 (66,67%)
Uso de corticóide	34 (47,22%)
Atividade de doença*	
Remissão	8 (12,5%)
Leve	5 (7,8%)
Moderada	26 (40,6%)
Alta	25 (39,1%)

AR: artrite reumatóide; FAN: fator anti-nuclear; DMARD: droga modificadora do curso da doença.

* A atividade de doença foi classificada de acordo com o DAS28 (*Disease Activity Score/28 joints*), o qual foi realizado em 64 dos 72 pacientes com AR.

Quinze pacientes (20,83%) com AR e treze (11,11%) no grupo controle apresentaram, pelo menos, um dos auto-anticorpos antitireoidianos (anti-TPO e/ou Anti-Tg) positivos, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,068$; OR=2,10; IC 95% = 0,93 - 4,73) (Gráfico 1). Também não houve diferença entre os grupos quanto à prevalência de anti-TPO ($p=0,10$), prevalência de anti-Tg ($p=0,50$) ou de ambos os anticorpos ($p=0,77$). Esses dados estão representados na tabela 4.

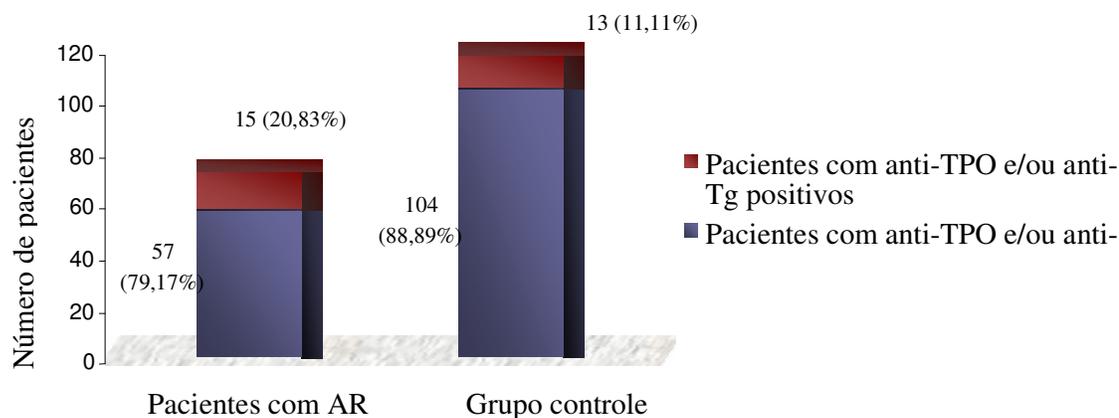


Gráfico 01 Prevalência de anticorpos anti-tireoidianos (anti-TPO e/ou anti-Tg) em 72 pacientes com Artrite Reumatóide e 117 pacientes controles.

AR: Artrite Reumatóide; anti-TPO: anti-peroxidase; anti-Tg: anti-tiroglobulina.
 $p=0,068$

Tabela 4 – Prevalência de anticorpos antitireoidianos nos 72 pacientes com AR estudados e 117 pacientes controles, avaliados no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007 no HC-FMUFU/MG.

Prevalência de anticorpos antitireoidianos	Pacientes com AR n (%)	Pacientes controles n (%)	
Anti-TPO	11 (15,27%)	9 (7,69%)	$p=0,10$
Anti-Tg	9 (12,5%)	11 (9,40%)	$p=0,51$
Ambos os anticorpos	5 (6,95%)	7 (5,99%)	$p=0,77$
Anti-TPO e/ou anti-Tg	15 (20,80%)	13 (11,11%)	$p=0,068$

AR: Artrite Reumatóide; HC-FMUFU/MG: Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia/Minas Gerais.
 Anti-TPO: anti-peroxidase; anti-Tg: anti-tireoglobulina.

Com o objetivo de reduzir possíveis falsos positivos decorrentes da grande sensibilidade do método utilizado para dosagem dos anticorpos antitireoidianos, foi realizada uma segunda análise estatística, considerando positivos apenas os valores de anti-TPO e/ou anti-Tg maiores que 100U/mL; ainda assim, não houve diferença

estatística quanto à prevalência de DTA entre os dois grupos (11,11% x 8,54%) ($p=0,56$; OR= 1,33; IC 95%= 0,5 – 3,5). Esses dados estão representados no gráfico 2.

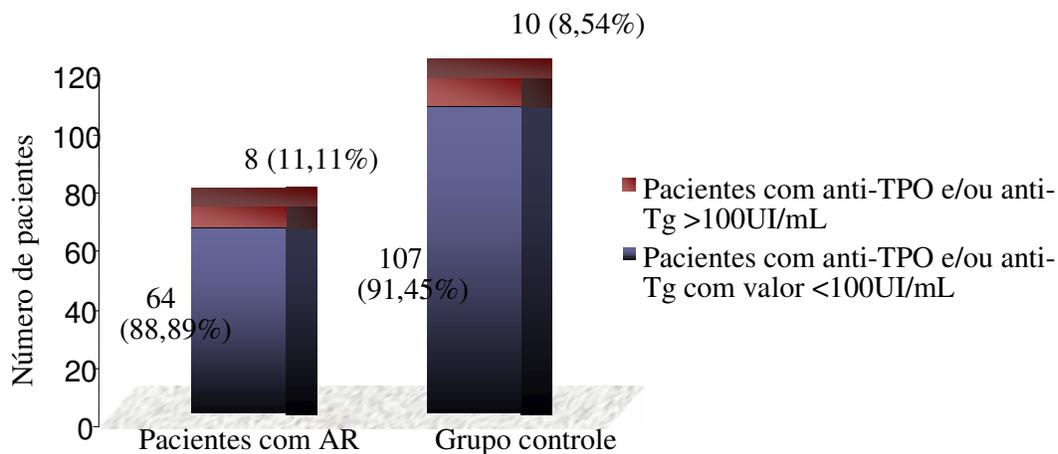


Gráfico 2 - Prevalência de anticorpos antitireoidianos (anti-TPO e/ou anti-Tg) com valor >100UI/mL em 72 pacientes com Artrite Reumatóide e 117 pacientes controles.

AR: Artrite Reumatóide; anti-TPO: anti-peroxidase; anti-Tg: anti-tireoglobulina.
 $p=0,56$

Quanto à função tireoidiana, onze pacientes (14,86%) apresentaram alguma disfunção no grupo de pacientes artríticos; apenas dois, do sexo feminino, tinham diagnóstico prévio e faziam uso contínuo de levotiroxina para tratamento de hipotireoidismo. No grupo controle, a prevalência de pacientes com disfunção tireoidiana foi de 15,20% (18 pacientes), porém sem diferença significativa em relação ao primeiro ($p=0,85$, OR = 1,01; IC 95% = 0,45 – 2,28). Sete pacientes, todas do sexo feminino, já usavam medicação tireoidiana: cinco tinham hipotireoidismo (duas do grupo de pacientes com AR e três do grupo controle) faziam uso de levotiroxina, e duas com hipertireoidismo (do grupo controle), sendo que uma paciente com DG usava propiltiouracil e a outra com bócio multinodular tóxico usava tapazol (dados apresentados na tabela 5).

Tabela 5 – Prevalência de disfunção tireoidiana em 72 pacientes com AR e nos 117 pacientes controles, avaliados no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007, no HC-UFU/MG.

Prevalência de disfunção	Pacientes com AR n (%)	Pacientes controles n (%)	
Hipotireoidismo subclínico	6 (8,33%)	9 (7,76%)	$p=0,87$
Hipotireoidismo clínico	2 (2,78%)	3 (1,73)	$p=0,92$
Hipertireoidismo subclínico	3 (4,17%)	3 (2,56%)	$p=0,54$
Hipertireoidismo clínico	-	3 (2,59%)	$p=0,08$
Total	11 (14,86%)	18 (15,20%)	$p=0,85$

AR: Artrite Reumatóide; HC-UFU/MG: Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia/Minas Gerais. Anti-TPO: anti-tiroperoxidase; anti-Tg: anti-tireoglobulina.

Apesar da fibromialgia não ser considerada uma doença de origem auto-imune, estudos recentes demonstraram haver uma frequência elevada de anticorpos antitireoidianos em pacientes com dor muscular generalizada e fibromialgia clássica.^{153,154,155,156} Assim, a presença de pacientes fibromiálgicos no grupo controle poderia favorecer os resultados negativos encontrados no nosso trabalho. Conclusões estatísticas considerando um subgrupo de pacientes com fibromialgia clássica não seria possível, pois esses representaram apenas uma parcela pequena e de menor faixa etária entre todos os pacientes controles; desta forma, foi realizada uma segunda análise estatística subtraindo-se da amostra os pacientes com fibromialgia clássica e dor muscular crônica. Dos 84 pacientes deste novo grupo controle, sete (8,04%) apresentaram anti-TPO e/ou anti-Tg positivos contra os quinze (20,8%) do grupo de pacientes com AR, diferença considerada estatisticamente significativa ($p=0,02$); não houve, entretanto, diferença estatística quanto à disfunção tireoidiana nesta nova análise ($p=0,81$).

Para avaliar se os pacientes portadores de AR e DTA possuíam características clínico-laboratoriais que os diferenciavam daqueles sem DTA, foi realizada uma comparação entre esses pacientes quanto ao tempo de diagnóstico de doença, presença de FR e FAN, uso de corticóides e DMARDs. Com exceção do uso de DMARDs, que foi

mais freqüente nos pacientes sem DTA ($p=0,014$), não houve diferença estatística em nenhum dos outros parâmetros avaliados (tabela 6). A mesma análise foi realizada para os pacientes artríticos com e sem disfunção tireoidiana e não foi encontrada diferença em nenhuma das variáveis avaliadas (tabela 7).

Tabela 6 – Comparação quanto ao tempo de diagnóstico da AR, presença de FR, FAN, uso de corticóides e uso de DMARDs entre os portadores de AR com DTA (n=15) e sem DTA (n=57), atendidos no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007 no HC-FMUFU/MG.

Características clínico-laboratoriais	Pacientes com AR		
	Com DTA	Sem DTA	
Tempo de diagnóstico da AR (média \pm DP)	7,65a \pm 6,24a	8,63a \pm 8,21a	$p=0,87$
FR positivo n (%)	9 (60,00%)	35 (61,40%)	$p=0,92$
FAN positivo n (%)	3 (20,00%)	24 (42,10%)	$p=0,11$
Uso de corticóides n (%)	5 (33,34%)	29 (50,87%)	$p=0,22$
Uso de DMARDs n (%)	6 (40,00%)	42 (73,68%)	$p=0,014$

AR: Artrite Reumatóide; FR: fator reumatóide; FAN: fator anti-nuclear; DMARDs: drogas modificadoras do curso da doença; DTA: doença auto-imune da tireóide; HC-FMUFU/MG: Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia/Minas Gerais.
DP: desvio padrão; a: anos.

Tabela 7 – Comparação quanto ao tempo de diagnóstico da AR, presença de FR, FAN, uso de corticóides e uso de DMARDs entre os portadores de AR com disfunção e sem disfunção tireoidiana, atendidos no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007 no HC-FMUFU/MG.

Características clínico-laboratoriais	Pacientes com AR		
	Com disfunção tireoidiana (n=11)	Sem disfunção tireoidiana (n=61)	
Tempo de diagnóstico da AR (média \pm DP)	6,63a \pm 6,83a	8,75a \pm 7,98a	$p=0,83$
FR positivo n (%)	5 (45,45%)	39 (63,93%)	$p=0,31$
FAN positivo n (%)	3 (27,27%)	24 (39,34%)	$p=0,52$
Uso de corticóides n (%)	4 (36,36%)	30 (49,10%)	$p=0,43$
Uso de DMARDs n (%)	7 (63,63%)	41 (67,21%)	$p=1,00$

AR: Artrite Reumatóide; FR: fator reumatóide; FAN: fator anti-nuclear; DMARDs: drogas modificadoras do curso da doença; HC-FMUFU/MG: Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia/Minas Gerais.
DP: desvio padrão; a: anos.

Quanto à atividade de doença, os pacientes com AR foram subdivididos em um grupo com doença em remissão ou atividade leve e outro com moderada ou alta atividade; também não houve diferença quanto à prevalência de disfunção tireoidiana (tabela 8) e de DTA (tabela 9) entre esses subgrupos.

Tabela 8 – Correlação entre atividade de doença (DAS28) e DTA em 64 pacientes portadores de AR atendidos no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007 no HC-FMUFU/MG.

	Pacientes com AR n (%)		Total
	Remissão ou atividade leve	Moderada ou alta atividade	
Presença de DTA	03 (20%)	12 (80%)	15 (100%)
Ausência de DTA	10 (20,4%)	39 (79,6%)	49 (100%)
Total	13	51	64

AR: Artrite Reumatóide; DAS28: *Disease Activity Score/28 joints*; DTA: doença auto-imune da tireóide; HC-FMUFU/MG: Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia/Minas Gerais.

Tabela 9 – Correlação entre atividade de doença (DAS28) e disfunção tireoidiana em 64 pacientes com AR atendidos no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2007 no HC-FMUFU/MG.

Função tireoidiana	Pacientes com AR n (%)		Total
	Remissão ou atividade leve	Moderada ou alta atividade	
Disfunção tireoidiana	1 (9,1%)	10 (90,9%)	11 (100%)
Hipotireoidismo subclínico	-	6	
Hipotireoidismo clínico	-	2	
Hipertireoidismo subclínico	1	2	
Hipertireoidismo clínico	-	-	
Função tireoidiana normal	12 (22,64%)	41 (77,26%)	53 (100%)
Total	13	51	64

AR: Artrite Reumatóide; DAS28: *Disease Activity Score/28 joints*; HC-FMUFU/MG: Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia/Minas Gerais.

$p=0,43$

6 - Discussão

Apesar de a prevalência de anticorpos antitireoidianos nos pacientes com AR ter sido maior que a do grupo de pacientes controles, a diferença encontrada não atingiu significância estatística; esses resultados apontam para a não existência de uma relação entre DTA e AR; ou pelo menos demonstram que, se a associação existe, não é suficientemente forte do ponto de vista epidemiológico. Não houve, ainda, diferença quanto a qualquer tipo de disfunção tireoidiana entre pacientes com AR e controles, fato esse que corrobora com a idéia de que a associação entre essas doenças não seja importante na prática clínica.

A forma utilizada para a definição de DTA foi a dosagem sangüínea dos anticorpos antitireoidianos por meio de ensaio quimioluminométrico; esse método laboratorial tem boa especificidade, mas também alta sensibilidade no diagnóstico de DTA e uma chance maior de falsos positivos quando comparado a outros ensaios semi-quantitativos (p. ex hemaglutinação)^{38,62,68}; geralmente os resultados falsos positivos são representados por níveis baixos de anticorpos. Assim, o significado clínico desses valores pequenos de auto-anticorpos é questionado. Alguns autores acreditam que eles representem apenas um problema técnico relacionado à especificidade do método laboratorial e não o diagnóstico de doença auto-imune, portanto sem conseqüências clínicas relevantes para os pacientes.³⁸ Outros defendem que, mesmo em níveis baixos, a presença de anticorpos antitireoidianos confere risco de evolução para hipotireoidismo.² Diante desta discordância, realizamos no nosso estudo uma segunda análise, considerando positivos apenas os pacientes com títulos moderadamente elevados (valores maiores que 100UI/mL)⁶² de Anti-Tg e/ou anti-TPO, aumentando a especificidade do diagnóstico de DTA e eliminando a possibilidade de falso positivos. Ainda assim, não conseguimos demonstrar relação entre AR e DTA nesta segunda análise.

Nossos resultados são concordantes com os de Andonopoulos e cols., que compararam pacientes artríticos com um grupo de pacientes com artrose; assim como nós, esses pesquisadores encontraram uma tendência maior de ocorrer DTA em pacientes artríticos (12,9% x 8,9%), mas a diferença não foi estatisticamente significativa.²⁴ Com algumas outras exceções^{14,25,29,30}, a maioria dos trabalhos sobre correlação entre DTA e AR mostrou resultados contrários ao nosso.^{14,20,21,22,23,26,27,28,31} A discrepância entre os estudos pode refletir tão somente a própria diferença entre as populações avaliadas e sugerir que existam em determinadas regiões características relacionadas à susceptibilidade genética e a fatores ambientais que favoreçam ou não a sobreposição das doenças estudadas. É conhecido que a DTA, diferente da AR, sofre influência de vários fatores ambientais, dentre esses, o mais importante é quantidade de iodo ingerido na alimentação.^{74,76,77} Recentemente, pesquisadores têm alertado sobre o risco do consumo excessivo de iodo não só para o aumento de hipertireoidismo em indivíduos idosos como também para o desenvolvimento de tireoidite crônica.^{74,80,81,157} Em 2001, o estudo Thyromobil documentou índices muito elevados de excreção urinária de iodo no Brasil (68% dos sujeitos apresentaram níveis de iodo urinário acima de 300µg/L). No Estado de Minas Gerais, 100% da amostra apresentou iodúria acima de 300µg/L (mediana de 500µg/L).^{79,158} A Organização Mundial de Saúde classifica o Brasil como um país com excessivo consumo de iodo e em risco de conseqüências adversas à saúde.⁷⁹ Assim, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária recomendou em 2003 a redução da quantidade de adição de iodo no sal de 40-100µg/kg to 20-60µg/kg.¹⁵⁹ Em 2004, um estudo com escolares no Estado de São Paulo mostrou que, mesmo com as recomendações atuais, 53% dos escolares ainda apresentaram excreção urinária de iodo acima de 300µg/L; esses resultados podem ser explicados pela excessiva quantidade diária de sal ingerido pela população.⁸¹ A média de consumo diário de sal entre os brasileiros é de 9,6g/dia

aproximadamente (quase 10g/dia no Estado de Minas Gerais), o que representa o dobro do recomendado pela OMS (5g/d).⁷⁹ Dessa forma, o excesso de iodo alimentar na nossa área, que é provável, poderia elevar a frequência de DTA tanto nos casos como nos controles e mascarar uma possível relação entre DTA e AR.

No entanto, questões referentes à metodologia empregada em cada um dos trabalhos podem ter contribuído para tal divergência de posições. Nas séries de casos, as conclusões extraídas a partir da comparação com dados provenientes de estudos populacionais, na ausência de grupos controles próprios, são os principais motivos para críticas.^{14,23,26,27} É preciso considerar que a maioria dos pacientes portadores de AR são mulheres que pertencem a uma faixa etária mais elevada (acima de 40 anos) e que, portanto, possuem características consideradas de maior risco para DTA^{1,2,3}; assim, não seria correto compará-los com a população geral que possui número semelhante de homens e mulheres, além de distribuição mais homogênea entre as faixas etárias. Também existem problemas na comparação entre populações de diferentes áreas já que, como discutido anteriormente, a prevalência de DTA depende do background genético e de fatores ambientais. Por fim, um outro aspecto relevante é que a prevalência de DTA vem aumentando com o passar dos anos, seja devido à maior sensibilidade dos métodos laboratoriais utilizados para sua detecção, seja pela cobertura cada vez maior dos programas de iodação do sal nas populações^{73,74,80}, isto poderia favorecer uma diferença ao se comparar dados recentes com estudos epidemiológicos mais antigos. No nosso trabalho, as frequências de anti-TPO e anti-Tg foram similares às encontradas na série de Magnus e cols.²³ e de hipotireoidismo clínico semelhante à descrita por Chan e cols.¹⁴; no entanto, não conseguimos comprovar diferença em relação à prevalência de nossos controles, o que reforça a importância de um grupo de controle adequado e do pareamento quanto ao sexo e idade.

Entre os estudos de caso-controle, as diferenças metodológicas estão relacionadas aos critérios de definição de DTA, aos ensaios laboratoriais utilizados para dosagem dos hormônios e anticorpos tireoidianos, ao tamanho da amostra e à forma de seleção dos controles em cada estudo. Dois trabalhos usaram exclusivamente o exame histológico para definir doença tireoidiana (TH, em ambos): um por meio de necrópsias e outro por estudo anatomopatológico de peças cirúrgicas de tecido tireoidiano de pacientes com AR; ambos falharam em demonstrar qualquer associação significativa entre essas doenças. Convém destacar que foram estudos retrospectivos e que consideraram apenas os casos de tireoidite difusa (pacientes com tireoidite focal foram excluídos).^{29,30} Outros pesquisadores documentaram maior prevalência de disfunção e bócio, sem investigação de auto-anticorpos, nos pacientes com AR.³¹ Esses estudos se diferenciam do nosso e de todos os demais que utilizaram os anticorpos tireoidianos para definição de DTA. É importante ressaltar, contudo, que a própria diferença de sensibilidade dos métodos laboratoriais pode ter contribuído para a grande variabilidade na prevalência de DTA, porém não parece ter influenciado na inferência sobre a existência ou não da associação visto que, em cada estudo, casos e controles foram avaliados simultaneamente pelo mesmo método laboratorial.

No Brasil, o artigo de Kramer e cols., assim como o nosso, não mostrou diferença na prevalência de anticorpos tireoidianos entre pacientes com AR e controles (15% x 3,8%), mas o número pequeno de pacientes avaliados (20 com AR e 28 controles) neste estudo pode ter favorecido o resultado negativo; além disso, a amostra se diferencia da nossa por terem sido incluídos apenas pacientes com função tireoidiana normal.²⁵

Um outro ponto fundamental a ser discutido diz respeito à forma de seleção do grupo de controle. Em nosso estudo, o grupo controle foi constituído por pacientes com doenças reumatológicas de etiologia não auto-imune; esses pacientes, se fossem

portadores de AR, seriam elegíveis como caso, pois foram captados no mesmo ambulatório, sob as mesmas condições. Consideramos essa forma de seleção a mais adequada visto que a oportunidade de diagnóstico de DTA entre casos e controles foi teoricamente semelhante.¹⁶⁰ No trabalho de Innocencio e cols., a prevalência de anticorpos encontrada foi de 32% (contra 3,8% no controle); entretanto neste estudo o grupo controle foi composto por pessoas saudáveis recrutadas em um banco de sangue, que representa um grupo pré-selecionado de pacientes com menor chance de se diagnosticar qualquer tipo de doença (incluindo a DTA); isto pode ter favorecido a demonstração de uma diferença entre os grupos.¹¹

Por outro lado, trabalhos recentes correlacionando doença tireoidiana com fibromialgia foram publicados. Ribeiro e Proietti foram os primeiros a documentar relação entre fibromialgia clássica e auto-imunidade tireoidiana, demonstrando uma proporção maior de anticorpos antitireoidianos em fibromiálgicos do que num grupo controle composto por pacientes com outras patologias de partes mole, artrose ou sem doença; neste estudo foram excluídos pacientes com disfunção tireoidiana.¹⁵⁵ Em 2006, Pamuk e Çakir estudaram também somente pacientes eutireoideos e documentaram porcentagem de anticorpos antitireoidianos em fibromiálgicos semelhante à de pacientes com AR (34,4% x 29,7%) e, ambas, maior que a encontrada em voluntários saudáveis pareados por sexo e idade (18,8%).¹⁵⁶ A provável relação entre fibromialgia e DTA, encontrada nestes trabalhos, levanta a hipótese do resultado negativo do nosso estudo ter sido decorrente da contaminação do grupo controle com pacientes fibromiálgicos. Corroborar com essa hipótese o fato de, ao realizar análise estatística subtraindo do grupo controle pacientes com dor muscular e fibromialgia, uma frequência maior de anticorpos nos pacientes artríticos ter sido observada. Contudo, é importante notar que o número de trabalhos correlacionando auto-imunidade tireoidiana e fibromialgia é muito pequeno e a

associação entre essas doenças ainda não está plenamente estabelecida. Nenhum destes estudos conseguiu levantar qualquer hipótese para tal associação. Alguns autores sugeriram que a fibromialgia pudesse ser uma doença imuno-mediada ao descreverem anticorpos contra a proteína 68/48kDa (componente da laminina B da membrana nuclear) em fibromiálgicos e portadores de síndrome de fadiga crônica, entretanto essas evidências são muito fracas para considerar a fibromialgia como uma doença auto-imune.¹⁶¹ Garrison e Breeding levantaram a possibilidade de que a fibromialgia fosse causada por uma resistência intra-celular ao hormônio tireoidiano, mas apresentaram dados muito pouco convincentes para sustentar essa hipótese e não houve qualquer discussão referente a auto-imunidade tireoidiana em si e fibromialgia.¹⁶² Por outro lado, a presença de dor muscular crônica é muito freqüente nos pacientes reumatológicos, inclusive em pacientes com AR; muitas vezes, torna-se difícil a definição clínica entre uma patologia muscular primária e dor secundária à doença de base, principalmente em pacientes que fazem uso rotineiramente de medicações que podem mascarar ou contribuir para o quadro de dor muscular. Por isso, acreditamos que apenas subtrair os pacientes com diagnóstico prévio de fibromialgia do grupo controle não seria a forma mais adequada de avaliação; assim, novos trabalhos com desenho voltado para os pacientes fibromiálgicos e atentos na diferenciação de patologias musculares primárias e secundárias devem ser realizados.

Não conseguimos, assim como outros pesquisadores²⁴, demonstrar associação de AR com nenhum tipo de disfunção tireoidiana. Entretanto, esses resultados são contrários ao de trabalhos anteriores que mostraram correlação tanto de hipotireoidismo clínico^{14,31,43} quanto de hipotireoidismo subclínico^{22,32} com AR; alguns destes estudos foram caso-controles semelhantes ao nosso. Diante da discordância de resultados, consideramos que as evidências atuais não sejam suficientes para determinar o *screening*

de disfunção tireoidiana em todos os pacientes artríticos. Por outro lado, a *American Thyroid Association* recomenda *screening* com TSH em todos os adultos a partir dos 35 anos (com repetição a cada cinco anos), sobretudo em mulheres, e nos pacientes que possuam alguma situação considerada de risco para disfunção (neste caso, com repetições mais freqüentes), entre elas ressaltamos a presença de sintomas potencialmente atribuíveis a desordens da tireóide, a coexistência de outras DAOE (DM1, vitiligo e insuficiência adrenal primária) e a presença de algumas anormalidades laboratoriais (como dislipidemia, hiponatremia, anemia, alterações de enzimas hepáticas e CPK).¹⁶³ Apesar de estas recomendações não representarem um consenso, acreditamos que em uma grande proporção dos pacientes com AR a avaliação da função tireoidiana com TSH já esteja indicada, não pela AR em si, mas pela presença de outros fatores de risco para DTA.

Um outro objetivo do nosso trabalho foi avaliar se os pacientes artríticos com DTA teriam características clínico-laboratoriais que os diferenciavam daqueles sem DTA. A expectativa seria de que pacientes com sobreposição de doenças auto-imunes pudessem apresentar características clínicas e/ou imunológicas mais desfavoráveis, como uma freqüência mais elevada de auto-anticorpos sistêmicos, necessidade maior do uso de corticóides ou de DMARDs ou, até mesmo, doença mais ativa. No entanto, não encontramos diferença entre artríticos com e sem DTA quanto a nenhum destes parâmetros, com exceção do uso de DMARDs. Poucos autores avaliaram esses aspectos anteriormente; no trabalho de Deighton e cols. a comparação de parâmetros clínicos (incluindo o uso de DMARDs e um escore de atividade) e imunológicos (FAN, FR) não mostrou diferença entre pacientes artríticos com e sem doença tireoidiana²⁷; Raterman e cols. compararam pacientes portadores de AR com hipotireoidismo, hipotireoidismo subclínico ou eutireoidismo; diversas variáveis foram avaliadas, dentre elas a duração da

doença, presença de FR, uso de prednisona e atividade de doença por meio do DAS28; não houve diferença entre os três subgrupos de pacientes quanto a nenhuma destas variáveis.⁴³ Não conseguimos encontrar uma explicação plausível para a frequência maior do uso de DMARDs nos pacientes com AR e sem DTA comparado aos pacientes com AR e DTA. Esse achado não foi reproduzido por outros autores que avaliaram essa correlação.^{27,32} Além disso, não se tem conhecimento de qualquer efeito supressor ou modulador das DMARDs usadas pelos pacientes deste estudo no quadro de auto-imunidade tireoidiana.

7 - Conclusão

Não foi possível demonstrar relação entre DTA e AR. Não houve relação da doença tireoidiana auto-imune com FAN, FR, uso de corticóides, tempo de duração ou atividade da AR. Isto sugere que, pelo menos em algumas populações, a associação entre essas doenças não ocorre, ou não é forte o suficiente para justificar a pesquisa rotineira de anticorpos antitireoidianos e TSH em todos os pacientes com AR.

8 - Considerações finais

Neste trabalho, foram identificadas algumas limitações como a discutível contaminação do grupo controle e a amostra pequena após a estratificação dos portadores de AR em pacientes com e sem DTA. Além disso, existem as limitações que são inerentes a um estudo caso-controle. Nestes estudos, doença e exposição são avaliadas em um único ponto no tempo e apenas estimativas de risco são produzidas. Apesar disto, o caso-controle foi escolhido por ser epidemiologicamente superior às séries de caso no que se refere à avaliação de risco, entretanto mais rápido e menos oneroso que um estudo coorte. Acreditamos que a realização de um estudo tipo coorte seria ideal para obtenção de respostas mais definitivas a respeito da associação entre essas doenças auto-imunes.

REFERÊNCIAS

1. TUNBRIDGE, W. M. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 7, n. 6, p. 481-493, Dec. 1977.
2. VANDERPUMP, M. P. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 43, n. 1, p. 55-68, July 1995.
3. HOLLOWELL, J. G. et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 87, n. 2, p. 489-499, Feb. 2002.
4. BJØRO, T. et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 143, n. 5, p. 639-647, Nov. 2000.
5. KNUDSEN, N. et al. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 51, n.3, p. 361-367, Sept. 1999.
6. WEETMAN, A. P. Association of autoimmune thyroiditis with other autoimmune diseases. **Hot Thyroidology**. Disponível em: <<http://www.hotthyroidology.com>>. Acesso em: 25 jul. 2007.
7. EISENBARTH, G. S.; GOTTLIEB, P. A. Autoimmune polyendocrine syndromes. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 350, n. 20, p. 2068-2079, May 2004.
8. BARKER, J. M. Clinical review: type 1 diabetes associated autoimmunity: natural history, genetic associations and screening. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 91, n. 4, p. 1210-1217, Apr. 2006.
9. KOTZE, L. M. S. et al. Thyroid disorders in brasilian patients with celiac disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New York, v. 40, n. 1, p. 33-36, Jan. 2006.
10. OTTESEN, M. et al. Thyroid function and autoimmunity in pernicious anemia before and during cyanocobalamin treatment. **Journal of Endocrinological Investigation**, Milan, v. 18, n. 1, p. 91-97, Jan. 2006.

11. INNOCENCIO, R. M.; ROMALDINI, J. H.; WARD, L. S. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. **Medicina**, Buenos Aires, v. 64, n. 3, p. 227-230, 2004.
12. ANTONELLI, A. et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disorders in systemic sclerosis. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 156, n. 4, p. 431-437, Apr. 2007.
13. MOLTENI, M. et al. Anti-thyroid antibodies in italian scleroderma patients: association of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies with HLA-DR15. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Pisa, v. 15, n. 5, p. 529-534, Sept. 1997.
14. CHAN, A. T. Y.; AL-SAFFAR, Z.; BUCKNALL, R. C. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [letter]. **Rheumatology**, New York, v. 40, n. 3, p. 253-254, Mar. 2001.
15. PYNE, D.; ISENBERG, D. A. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 61, n. 1, p. 70-72, Jan. 2002.
16. VIANNA, J. L. A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with systemic lupus erythematosus. **Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 18, n. 8, p. 1193-1195, Aug. 1991.
17. SCOFIELD, R. H. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Pisa, v. 14, n. 3, p. 321-330, May 1996.
18. PEREZ, E. B. Autoimmune thyroid disease in primary Sjogren's syndrome. **American Journal of Medicine**, New York, v. 99, n. 5, p. 480-484, Nov. 1995.
19. D'ARBONNEAU, F. Thyroid dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a long follow-up study. **Arthritis and Rheumatism**, New York, v. 49, n. 6, p. 804-809, Dec. 2003.
20. BUCHANAN, W. W. Association of Hashimoto's thyroiditis and rheumatoid arthritis. **Lancet**, London, i, p. 245-248, Feb. 1961.
21. THOMAS, D. J. B. Evidence for an association between rheumatoid arthritis and autoimmune endocrine disease. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 42, n. 3, p. 297-300, June 1983.
22. CARON, P. H. Prevalence of thyroid abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. **Thyroidology**, Pisa, v. 4, p. 99-102, 1992.
23. MAGNUS, J. H.; BIRKETVEDT, T.; HAGA, H. J. A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with rheumatoid arthritis. **Scandinavian of Journal Rheumatology**, Oslo, v. 24, n. 3, p. 180-182, 1995.

24. ANDONOPOULOS, A. P. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. **Clinical Rheumatology**, Brussels, v. 15, n. 6, 599-603, Nov. 1996.
25. KRAMER, C. K. Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies. **Archives of Medical Research**, New York, v. 36, n. 1, p. 54-58, Jan. 2005.
26. SILMAN, A. J.; OLLIER, W. E. R.; BUBEL, M. A. Autoimmune thyroid disease and thyroid autoantibodies in rheumatoid arthritis patients and their families. **British Journal of Rheumatology**, Oxford, v. 28, n. 1, p. 18-21, Jan. 1989.
27. DEIGHTON, C. M.; WALKER, D. J. Rheumatoid arthritis in thyroid disease positive and negative same-sexed sibships. **British Journal of Rheumatology**, Oxford, v. 31, n. 1, 13-17, Jan. 1992.
28. PONGRATZ, R. Increased occurrence of autoimmune thyroiditis in patients with chronic rheumatoid arthritis. **Acta Medica Austriaca**, v. 27, n. 2, p. 58-60, 2000.
29. MASI, A. T.; HARTMANN, W. H.; HARN, B. H. Hashimoto's disease: a clinico-pathological study with matched controls. **Lancet**, London, i, p. 123-126, Jan. 1965.
30. MULHERN, L. M.; MASI, A. T.; SHULMAN, L. E. Hashimoto's disease a search for associated disorders in 170 clinically detected cases. **Lancet**, London, ii, p. 508-511, Sept. 1966.
31. SHIROKY, J. B. et al. Thyroid dysfunction in Rheumatoid Arthritis: a controlled prospective survey. **Annals of Rheumatic Diseases**, London, v. 52, n. 6, p. 454-456, June 1993.
32. DESSEIN, P. H.; JOFFE, B. I.; STANWIX, A. E. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. **Thyroid**, New York, v. 14, n. 6, p. 443-446, June 2004.
33. VAIDYA, B. An association between the CTLA4 exon 1 polymorphism and early rheumatoid arthritis with autoimmune endocrinopathies. **Rheumatology**, New York, v. 41, n. 2, p. 180-183, Feb. 2002.
34. LEE, Y. H. The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases- a meta-analysis. **Rheumatology**, Oxford, England, v. 46, n. 1, p. 49-56, Jan. 2007.
35. HEWARD, J.M. Association of PTPN22 haplotypes with Grave's disease. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 92, n. 2, 685-90, Feb. 2007.

36. ANAYA, J. M.; GOMEZ, L; CASTIBLANCO, J. Is there a common genetic basis for autoimmune diseases? **Clinical & Developmental Immunology**, v. 13, n. 2, p. 185-195, June 2006.
37. SERRANO, N. C.; MILLAN, P.; PÁEZ, M.C. Non-HLA associations with autoimmune diseases. **Autoimmunity Reviews**, Amsterdam, xx, xxx-xxx, 2005.
38. DEMERS, L. M.; SPENCER, C. A. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. **Thyroid Disease**. Disponível em: < <http://www.aacc.org> >. Acesso em: 10 Ago. 2006.
39. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS. American association of clinical endocrinologist medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Endocrine Practice**, v. 8, n. 6, p. 457-467, Nov. 2002.
40. SINGH, S et al. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, xx, 1-8, 2007.
41. MACDERMOTT, M. T.; RIDGWAY, E. C. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 86, n. 10, p. 4585-4590, Oct 2001.
42. DAVIS, J. D.; TREMONT, G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. **Minerva Endocrinologica**, v. 32, n. 1, p. 49-65, Mar. 2007.
43. RATERMAN, N. H. G. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism which amplifies its cardiovascular risk. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, xx, 1-10, 2007.
44. ROITT, I. Associação entre auto-imunidade e doença. In: _____. **Imunologia**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. p. 27.1- 27.13.
45. SZYPER-KRAVITZ, M.; MARAI, I.; SHOENFELD, Y. Coexistence of thyroid autoimmunity with other autoimmune diseases: friend or foe? Additional aspects on the mosaic of autoimmunity. **Autoimmunity**, London, v. 38, n. 3, p. 247-255, May 2005.
46. RODRÍGUEZ-REYNA, T.; ALARCÓN-SEGOVIA, D. The different faces of shared autoimmunity. **Autoimmunity Reviews**, xx, xxx-xxx, 2005.
47. CHISTIakov, D. A. Immunogenetics of Hashimoto's Thyroiditis. **Journal of Autoimmune Diseases**, London, v. 2, n. 1, p. 1-21, Mar. 2005.
48. GEBE, J. A.; SWANSON, E.; KWOK, W. W. HLA class II peptide-binding and autoimmunity. **Tissue Antigens**, Seattle, v. 59, n. 2, p. 78-87, Feb. 2002.

49. RAPOPORT, B.; MACLACHLAN, S. M. Thyroid autoimmunity. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 108, n. 9, p. 1253-1259, Nov. 2001.
50. SILMAN, A. J.; PEARSON, J. E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, London, v. 4, p. s265-s272, May 2002. Supplement 3.
51. BECKER, K. G. et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, New York, v. 95, n. 17, 9979-9984, Aug. 1998.
52. PLENGE, R. M. et al. Replication of putative candidate gene associations with rheumatoid arthritis in > 4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4 and PADI4. **American Journal of Human Genetics**, Chicago, v. 77, n. 6, p. 1044-1060, Nov. 2005.
53. KYOGOKU, C. Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. **American Journal of Human Genetics**, Chicago, v. 75, n. 3, p. 505-507, Sept. 2004.
54. GOMEZ, L. M. PTPN22 C1858T polymorphism in colombian patients with autoimmune diseases. **Genes and Immunity**, v. 6, n. 7, p. 628-631, Oct. 2005.
55. AKAMIZU, T.; AMINO, N.; DE GOOT, L. J. Hashimoto's Thyroiditis. In: DE GROOT, L. J. **Thyroid Disease Manager**. Chapter 8. Disponível em <<http://www.thyroidmanager.org>>. Acesso em: 28 jan. 2007.
56. ROITT, I. M.; CAMPBELL, P. N.; DONIACH, D. The nature of the thyroid auto-antibodies present in patients with Hashimoto's thyroiditis (Lymphadenoid goitre). **Biochemical Journal**, London, v. 69, n. 2, p. 248-256, June 1958.
57. WITEBSKY, E.; ROSE, N. R. Studies on organ specificity. IV. Production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 76, n. 6, p. 408-416, June 1956.
58. ADAMS, D. D. The presence of an abnormal thyroid-stimulating hormone in serum of some thyrotoxic patients. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 18, n. 7, p. 699-712, July 1958.
59. SMITH, B. R.; HALL, R. Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. **Lancet**, London, v. 2, n. 7878, p. 427-431, Aug. 1974.
60. ROITT, I.M. et al. The cytoplasmic auto-antigen of the human thyroid: immunological and biochemical considerations. **Immunology**, Oxford, v. 7, p. 375-393, July 1964.
61. CZARNOCKA, B. et al. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. **FEBS Letters**, Amsterdam, v. 190, n. 1, p. 147-152, Oct. 1985.

62. SARAVANAN, P.; DAYAN, C. Thyroid autoantibodies. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v. 30, n. 2, p. 315-337, June 2001.
63. ENDO, T. et al. Autoantibody against thyroid iodide transporter in the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis possesses iodide transport inhibitory activity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, v. 228, n. 1, p. 199-202, Nov. 1996.
64. WEETMAN, A. P.; DE GOOT, L. J. Autoimmunity to the thyroid gland. In: DE GROOT, L. J. **Thyroid Disease Manager**. Chapter 7. Disponível em <<http://www.thyroidmanager.org>>. Acesso em: 28 jan. 2007.
65. FOUNTOULAKIS, S.; TSATSOULIS, A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 60, n. 4, p. 397-409, Apr. 2004.
66. YOSHIDA, H. et al. Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 46, n. 6, p. 859-862, June 1978.
67. ARAI, T. et al. Measurement of anti-thyroglobulin and anti-thyroid peroxidase antibodies using highly sensitive radioimmunoassay: an effective method for detecting, asymptomatic focal lymphocytic thyroiditis in the elderly. **Endocrine Journal**, Tokyo, v. 47, n. 5, p. 575-582, Oct. 2000.
68. PRUMMEL, M. F.; WIERSINGA, W. M. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. **Best Practice & Research Clinical. Endocrinology & Metabolism**, London, v. 19, n. 1, p. 1-15, Mar. 2005.
69. LESLIE, J.; DE GOOT, L. J. Diagnosis and treatment of Graves' disease. In: DE GROOT, L. J. **Thyroid Disease Manager**. Chapter 8. Disponível em <http://www.thyroidmanager.org>. Acesso em: 03 mar. 2007.
70. MAZZIOTTI, G. et al. Grey-scale analysis allows a quantitative evaluation of thyroid echogenicity in the patients with Hashimoto's thyroiditis. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 59, n. 2, p. 223-229, Aug. 2003.
71. PEDERSEN, O. M. et al. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, New York, v.10, n.3, p. 251-259, Mar. 2000.
72. CANARIS, G. J. et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 260, n. 4, p. 526-534, Feb. 2000.
73. KNUDSEN, N. et al. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 51, n.3, p. 361-367, Sept. 1999.

74. KNUDSEN, N. et al. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 143, n. 4, p. 485-491, Oct. 2000.
75. PRUMMEL, M. F.; STRIEDER, T.; WIERSINGA, W. M. The environment and autoimmune thyroid diseases. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 150, n. 5, p. 605-618, May 2004.
76. PAPANASTASIOU, L. et al. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. **Thyroid**, New York, v. 17, n. 8, Oct. 2007.
77. ROSE, N. R. et al. Linking Iodine with Autoimmune Thyroiditis. **Environmental Health Perspectives**, v. 107, p. s749-s752. Oct. 1999. Supplement 5.
78. MINISTÉRIO DA SAÚDE. XI reunião ordinária da Comissão Interinstitucional para prevenção e controle dos distúrbios por deficiência de iodo. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 17 jul. 2007.
79. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Iodine Status Worldwide WHO global database on iodine deficiency. Disponível em: <<http://www.search.who.int>>. Acesso em: 20 jul. 2007.
80. TENG, W. et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 354, n. 26, p. 2783-2793, June 2006.
81. DUARTE, G. C. et al. Avaliação ultra-sonográfica da tireóide e determinação da iodúria em escolares de diferentes regiões do Estado de São Paulo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 6, p. 842-848, Dez. 2004.
82. TOMER, Y.; DAVIES, T. F. Infection, Thyroid Disease and Autoimmunity. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 14, n. 1, p.107-120, Feb. 1993.
83. PRUMMEL, M. F.; LAURBERG, P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, New York, v. 13, n. 6, p. 547-551, June 2003.
84. TRIP, M. D.; WIERSINGA, W.; PLOMP, T. A. Incidence, predictability and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. **American Journal of Medicine**, New York, v. 91, n. 5, p. 507-511, Nov. 1991.
85. TOMER, Y.; DAVIES, T. F. Searching for the Autoimmune Thyroid Disease Susceptibility Genes: From gene mapping to gene function. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 24, n. 5, p. 694-717, Oct. 2003.
86. BRIX, T. H.; KYVIK, K. O.; HEGEDUS, L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 85, n. 2, p. 536-539, Feb. 2000.

87. TAIT, K. F.; GOUGH, C. L. The genetics of autoimmune endocrine disease. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 59, n. 1, p. 1-11, July 2003.
88. BAN, Y. et al. The influence of human leukocyte antigen (HLA) genes on autoimmune thyroid disease (AITD): results of studies in HLA-DR3 positive AITD families. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 57, n. 1, p. 81-88, July 2002.
89. FARID, N. R. et al. The association of goitrous autoimmune thyroiditis with HLA-DR5. **Tissue Antigens**, Copenhagen, v. 17, n. 3, p. 265-268, Mar. 1981.
90. WU, Z. et al. Molecular analysis of HLA-DQ and -DP genes in caucasoid patients with Hashimoto's thyroiditis. **Tissue Antigens**, Copenhagen, v. 43, n. 2, p. 116-119, Feb. 1994.
91. FARID, N. R.; STONE, E.; JOHNSON, G. Graves' disease and HLA: clinical and epidemiologic associations. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 13, n. 6, p. 535-544, Dec. 1980.
92. YANAGAWA, T. et al. CTLA-4 gene polymorphism associated with Graves' disease in a caucasian population. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 80, n. 1, p. 41-45, Jan. 1995.
93. ZALETEL, K. et al. Thyroid antibody production is influenced by exon 1 and promoter CTLA-4 polymorphisms in patients with Hashimoto's thyroiditis. **International Journal of Immunogenetics**, Oxford, v. 33, n. 2, p. 87-91, Apr. 2006.
94. KINJO, Y. et al. Remission of Grave's hyperthyroidism and A/G polymorphism at position 49 in exon 1 of cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 gene. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 87, n. 6, p. 2593-2596, June 2002.
95. WEETMAN, A. P.; AJJAN, R. A. Cytokines and autoimmune thyroid disease. **Hot Thyroidology**. Disponível em: <<http://www.hotthyroidology.com>>. Acesso em: 21 jul. 2007.
96. HONG, J.; LEONARD, C. Mechanisms of disease: regulation of immune responses by T cells. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 354, n. 11, p. 1166-1176, Mar. 2006.
97. WEETMAN, A. P. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 148, n. 1, p. 1-9, Jan. 2003.
98. DAYAN, C. M.; DANIELS, G. H. Chronic autoimmune thyroiditis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 335, n. 2, p. 99-107, July 1996.
99. KOHNO, Y. et al. Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability in

- inhibit thyroid peroxidase activity. **Clinical and Experimental Immunology**, London, v. 85, n. 3, p. 459-463, Sept. 1991.
100. CHIOVATO, L. et al. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicidade in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 77, n. 6, p. 1700-1705, Dec. 1993.
 101. KONISHI, J. et al. Primary mixedema with TSH-binding inhibitor immunoglobulins. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 103, n. 1, p. 26-31, July 1985.
 102. ORGIAZZI, J. Anti-receptor antibodies in clinical practice. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 339-355, June 2000.
 103. WU, Z. et al. Perforin expression by thyroid-infiltrating T cells in autoimmune thyroid disease. **Clinical and Experimental Immunology**, London, v. 98, n. 3, p. 470-477, Dec. 1994.
 104. YAMAZAKI, H. et al. Apoptosis and the thyroid: the biology and potential implications for thyroid disease. **Current Opinion in Endocrinology and Diabetes**, Philadelphia, v. 7, n. 5, p. 260-264, Oct. 2000.
 105. GIORDANO, C. et al. Differential regulation of Fas-mediated apoptosis in both thyrocyte an lymphocyte cellular compartments correlates with opposite phenotypic manifestations of autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, New York, v. 11, n. 3, p. 233-244, Mar. 2001.
 106. BRETZ, J. D. et al. TRAIL death pathway expression and induction on in thyroid follicular cells. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 274, n. 33, p. 23627-23632, Aug. 1999.
 107. SMITH, H. R.; SMOLEN, J. F. Rheumatoid Arthritis. Disponível em <<http://www.emedicine.com> > 01/08/2007. Acesso em: 21. jul. 2007.
 108. TURESSON, C.; JACOBSSON, L.; BERGSTRÖM, U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. **Rheumatology**, Oxford, England, v. 38, n. 7, July 1999.
 109. SCOTT, D. L. et al. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. **Lancet**, London, v. 1, p. 1108 -1111, 1987.
 110. NAZ, S. M.; SYMMONS, D. P. Mortality in established rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, London, v. 21, n. 5, p. 871- 883, Oct. 2007.
 111. SYMMONS, D. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcomes. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, London, v. 16, n. 5, p. 707-722, Oct. 2002.

112. JACOBSSON, L. T. et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima indians. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 36, n. 8, p. 1045-1053, Aug. 1993.
113. SILMAN, A. J. et al. Absence of rheumatoid arthritis in a rural nigerian population. **Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 20, n. 4, p. 618-622, Apr. 1993.
114. LAU, E. et al. Low prevalence of rheumatoid arthritis in the urbanized chinese of Hong Kong. **Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 20, n. 7, p. 1133-1137, July 1993.
115. GABRIEL, S. E.; CROWSON, C. S.; O'FALLON, W. M. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. **Arthritis and Rheumatism**, New York, v. 42, n. 3, p. 415-420, Mar. 1999.
116. SYMMONS, D. et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. **Rheumatology**, Oxford, England, v. 41, n. 7, p. 793-800, July 2002.
117. ENZER, I. et al. An epidemiologic study of trends in prevalence of rheumatoid factor seropositivity in Pima Indians: Evidence of a decline due to both secular and birth-cohort influences. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 46, n.7, p. 1729-1734, July 2002.
118. SILMAN, A. J. Contraceptives, pregnancy, and RA. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 61, p. 383, 2002.
119. GOODSON, N.; SYMMONS, D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 61, n. 11, p. 955-956, Nov. 2002.
120. ROPES, M. W. Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. 1958 revision. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 18, p. 49-53, 1959.
121. ARNETT, F. C. et al. (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 31, n. 3, p. 315-324, Mar. 1998.
122. SYMMONS, D. et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. **Rheumatology**, New York, v. 41, n. 7, p. 793-800, July 2002.
123. AMERICAN COLLEGE OF RHEMATOLOGY. **Classification Criteria for Rheumatic Diseases**. Disponível em: <<http://www.rheumatology.org>> Acesso em: 05 jun. 2007.

124. TARNER, I. H. et al. The different stages of synovitis: acute vs chronic, early vs late and non-erosive vs erosive. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, London, v. 19, n. 1, p. 19-35, Feb. 2005.
125. MACGREGOR, A. J. et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 43, n. 1, p. 30-37, Jan. 2000.
126. JONES, M. A. et al. Occurrence of rheumatoid arthritis is not increased in the first degree relatives of a population based inception cohort of inflammatory polyarthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 55, n. 2, p. 89-93, Feb. 1996.
127. THOMSON, W. et al. Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 42, n. 4, p. 757-762, Apr. 1999.
128. ALBANO, S. A.; SANTANA-SAHAGUN, E.; WEISMAN, M. H. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, Philadelphia, v. 31, n. 3, p. 146- 159, Dec. 2001.
129. VOLKER, D. et al. Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 27, n. 10, p. 2343-2346, Oct. 2000.
130. HANNAFORD, P. C.; KAY, C. R.; HIRSCH, S. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: new data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 49, n. 10, p. 744-746, Oct. 2000.
131. BRENNAN, P.; SILMAN, A. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 37, n. 6, p. 808-813, June 1994.
132. DENG, GM.; LENARDO, M. The role of immune cells and cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Drug Discovery Today: Disease Mechanisms**, Baltimore, v. xxx, n. xx, p. 1-6, 2006.
133. CHOY, E. H. S.; PANAYI, G. S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 344, n. 12, p. 907-916, Mar. 2001.
134. PIERER, M. et al. Chemokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts stimulated by Toll-like receptor 2 ligands. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 172, n. 2, p. 1256-1265, Jan. 2004.
135. DENG, G. M. et al. Amelioration of inflammatory arthritis by targeting the pre-ligand assembly domain of tumor necrosis factor receptors. **Nature Medicine**, New York, v. 11, n. 10, p. 1066-1072, Oct. 2005.

136. SHELDON, J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, London, v. 18, n. 3, p. 249-269, June 2004.
137. BERLAND, P.; LIPSTEIN, E. Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. **American Journal of Medicine**, New York, v. 100, p. s16-s23, Feb. 1996. Supplement 2A.
138. ALARCÓN, G. S. Predictive factors in rheumatoid arthritis. **American Journal of Medicine**, New York, v. 103, p. s19-s22, Dec. 1997. Supplement 6A.
139. KROOT, E. J. et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 43, n. 8, p. 1831-1835, Aug. 2000.
140. CASPI, D. et al. Clinical significance of low titer anti-nuclear antibodies in early rheumatoid arthritis: implications on the presentation and long-term course of the disease. **Rheumatology International**, Berlin, v. 20, n. 2, p. 43-47, Feb. 2001.
141. PINCUS, T.; SOKKA, T. Quantitative measures for assessing rheumatoid arthritis in clinical trial and clinical care. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, London, v.17, n. 5, p. 753-781, Oct. 2003.
142. VAN DER HEIJDE, D. M et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 49, n. 11, p. 916-920, Nov. 1990.
143. PREVOO, M. L. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 38, n.1, p. 44-48, Jan. 1995.
144. DAS SCORE. **Disease activity score in rheumatoid arthritis**. Disponível em: <<http://www.das-score.nl>>. Acesso em: 14 Dez. 2006.
145. SALAFFI, F.; PERONI, M.; FERRACCIOLI, G. F. Discriminating ability of composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a comparison of the Chronic Arthritis Systemic Index, Disease Activity Score and Thompson's articular index. **Rheumatology**, Oxford, England, v. 39, n. 1, p. 90-96, Jan. 2000.
146. BÉRTOLO, M. B. et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 151-159, maio/jun. 2007.

147. SMOLEN, J. S. et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for assessment of rheumatoid arthritis activity. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 38, n.1, p. 38-43, Jan. 1995.
148. VAN GESTEL, A. M. et al. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 41, n. 10, p. 1845-1850, Oct. 1998.
149. O'DELL, J. R. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 350, n. 25, p. 2591-2602, June 2004.
150. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, Atlanta, v. 46, n. 2, p. 328-346, Feb. 2002.
151. KIRWAN, J. R. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 333, n. 3, p. 142-147, July 1995.
152. LARD, L. R. et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. **American Journal of Medicine**, New York, v. 111, n. 6, p. 446-451, Oct. 2001.
153. AARFLOT, T.; BRUUSGAARD, D. Association between chronic widespread musculoskeletal complaints and thyroid autoimmunity. Results from a community survey. **Scandinavian Journal of Primary Health Care**, Oslo, v. 14, n. 2, p. 111-115, June 1996.
154. ÇAKIR, M. et al. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 59, n. 2, p. 162-167, Aug. 2003.
155. RIBEIRO, L. S.; PROIETTI, F. A. Interrelations between fibromyalgia, thyroid autoantibodies, and depression. **Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 31, n. 10, p. 2036-2040, Oct. 2004.
156. PAMUK, Ö. N.; ÇAKIR, N. The frequency of thyroid antibodies in fibromyalgia patients and their relationship with symptoms. **Clinical Rheumatology**, Brussels, v. 26, n. 1, p. 55-59, Mar. 2006.
157. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Excesso de iodo nutricional provoca aumento de casos de doenças na tireóide. Disponível em: < <http://www.usp.br> >. Acesso em: 17 jul. 2007.
158. ROSSI, A. C. et al. Searching for iodine deficiency in schoolchildren from Brazil: the THYROMOBIL project. **Thyroid**, New York, v. 11, n. 5, July 2001.
159. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução nº 130 de maio de 2003. Estabelece o limite do teor de iodo no sal de 20mg até o máximo

de 60mg de iodo por kilo do produto. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>> Acesso em: 20 jul. 2007.

160. FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. Risco: um olhar sobre o passado. In: _____. **Epidemiologia Clínica**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006, cap. 6, pp. 116-130.
161. NISHIKAI, M. et al. Autoantibodies to a 68/48kDa protein in chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia: a possible marker for hypersomnia and cognitive disorder. **Rheumatology**, Oxford, England, v. 40, n. 7, p. 806-10, July 2001.
162. GARRISON, R. L.; BREEDING, P. C. A metabolic basis for fibromyalgia and its related disorders: the possible role of resistance to thyroid hormone. **Medical Hypotheses**, Amsterdam, v. 61, n. 2, p. 182-189, Aug. 2003.
163. LADENSON, P. W. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 160, n. 11, p. 1573-1575, June 2000.

ANEXO 1

Critérios revisados do ACR (1987) para diagnóstico de AR.

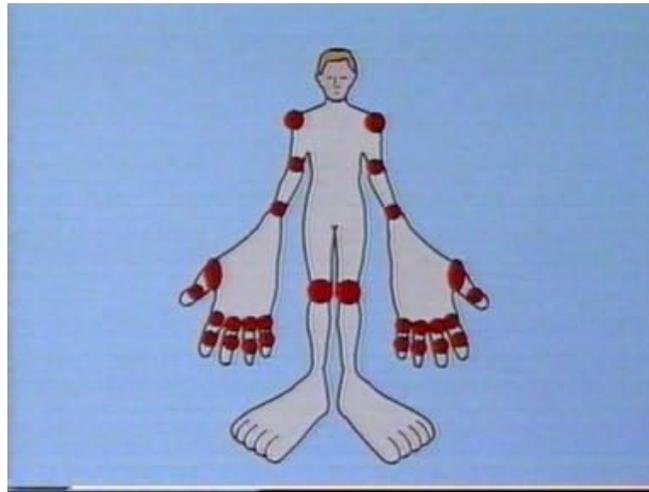
Rigidez matinal	Rigidez articular e periarticular durando pelo menos 1 hora antes de máxima melhora.
Artrite de 3 ou mais áreas	Pelo menos 3 áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular por pelo menos 6 semanas. As 14 possíveis áreas são IFPs, MCFs, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e MTFs, direita ou esquerda.
Artrite de articulações das mãos	Artrite de punhos, MCFs ou IFPs por pelo menos 6 semanas.
Artrite simétrica	Comprometimento simultâneo da articulação (descritas no item 2) em ambos os lados do corpo (comprometimento bilateral de IFPs, MCFs e MTFs sem absoluta simetria é aceitável).
Nódulos reumatóides	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfície extensora ou região justarticular.
Fator reumatóide sérico	Detectado por um método que seja positivo em não mais que 5% de controles saudáveis.
Alterações radiológicas	Alterações radiológicas típicas de AR: erosões ou osteopenia inequívoca articulares ou justarticulares à radiografia antero-posterior de mãos e punhos.

Pelo menos 4 critérios devem ser preenchidos para classificação de AR.

Abreviações usadas: IFPs interfalangianas proximais; MCPs: metacarpofalangianas; MTFs: metatarsofalangianas.

Fonte: adaptado de AMERICAN COLLEGE OF RHEMATOLOGY. **Classification Criteria for Rheumatic Diseases.** Disponível em: <<http://www.rheumatology.org>> Acesso em: 05 jun. 2007.

ANEXO 2



Fórmulas para cálculo do DAS28 com 4 e 3 variáveis

$$DAS28(4) = (0.56 * \sqrt{t28}) + 0.28 * \sqrt{sw28} + 0.70 * \ln(ESR) + 0.014 * GH$$

$$DAS28(3) = [0.56 * \sqrt{t28} + 0.28 * \sqrt{sw28} + 0.70 * \ln(ESR)] * 1.08 + 0.16$$

**sqrt: raiz quadrada;*

t28: número de articulações com dor das 28 avaliadas;

sw28: número de articulações com edema das 28 avaliadas;

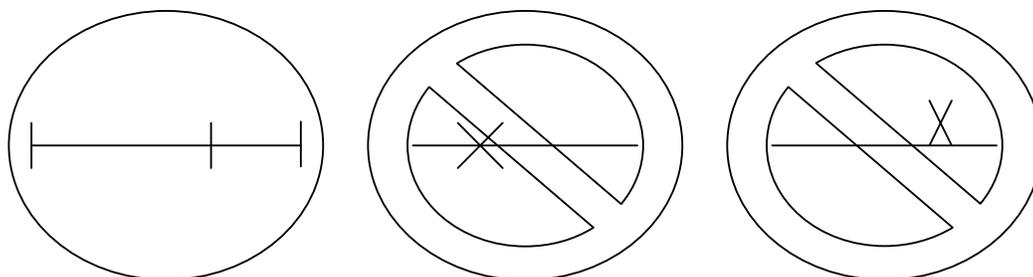
ESR: VSH - velocidade de hemossedimentação em mm na 1ª hora;

GH: avaliação de saúde geral ou avaliação global do paciente quanto à atividade de doença por meio da EVA em mm.

Classificação de acordo com o DAS28:

- Remissão < 2,6
- Atividade leve < 3,2;
- Atividade moderada ≥3,2 e ≤5,1;
- Alta atividade >5,1

Fonte: adaptado de DAS SCORE. **Disease activity score in rheumatoid arthritis.** Disponível em: <<http://www.das-score.nl>>. Acesso em: 14 Dez. 2006.

ANEXO 3**FOLHA DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE****EVA - ESCALA VISUAL ANALÓGICA****Avaliação global do paciente em relação à atividade da doença**

Considerando todas as formas como a artrite o afeta, em média, como tem se sentido durante a última semana?



Assinatura:

Data de preenchimento:

ANEXO 4

Ficha dos pacientes com Artrite Reumatóide

IDENTIFICAÇÃO**Ficha No**

Idade: Sexo: Cor:
 Naturalidade: Procedência:
 Tel: _____

O AR / tempo de diagnóstico _____**Parâmetros de avaliação da atividade da doença**

Dor:

Edema: **DAS:** _____

VHS:

EVA:

Uso de medicações / Nome e dose AINHS _____ Corticóides _____ DMARDs _____ Imunossupressores _____ Outros _____

Perguntar sobre uso de

Amiodarona

Lítio

Interferon

Irradiação de cabeça e pescoço

História de doença tireoidiana na família (qual?): _____**História pessoal de outra doença auto-imune (qual?):** _____**Função tireoidiana****TSH:** **FT4:** **T3:****ATA:****ATG:****Auto-anticorpos:****FAN:****FR:****Observações:**

ANEXO 5

Ficha dos pacientes do grupo controle – doenças reumatológicas

IDENTIFICAÇÃO**Ficha No**

Idade: Sexo: Cor:
 Naturalidade: Procedência:
 Tel: _____

Diagnóstico da patologia atual

Doença reumatológica: _____ (tempo de diagnóstico) _____

Doença tireoidiana (Data do exame: _____)

 ATA: ATG:

TSH:

FT4:

T3T:

Medicamentos em uso Levotiroxina - dose: _____ tempo de uso: _____ Corticóides dose: _____ tempo de uso: _____ tempo de suspensão _____ Imunossupressores - dose: _____ tempo de uso: _____ tempo de suspensão _____ Outros: _____

Perguntar sobre uso de

Amiodarona

Lítio

Interferon

Irradiação de cabeça e pescoço

História de doença tireoidiana na família (qual?):**História pessoal de outra doença auto-imune (qual?):****Observações:** _____

ANEXO 6

Termo de consentimento dos grupos 1 e 2

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 tireóide entre pacientes com doença auto-imune sistêmica (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide ou síndrome de Sjögren), conduzido pela Dra. Fabrícia Torres Gonçalves (Tel: 3235-5492), Dr. Paulo Tannús Jorge (Tel: 3236-3213) e Dr. Ben Hur Braga Taliberti (Tel: 3236-5450) e Dr. Roberto Ranza, 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 realizada, à coleta de sangue para dosagem de anticorpos antitireoidianos, TSH, T4 livre e, se necessário, T3 .

Recebo a garantia de que:

- os dados derivados do estudo são confidenciais;
- tenho liberdade de retirar-me em qualquer momento da pesquisa, sem prejuízo no que se refere ao meu atendimento;
- serei informado de qualquer mudança no procedimento do estudo;
- 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, _____