

# Tiroidites auto-imunes: apresentação clínica e tratamento

Vieira A<sup>1</sup>, Carrilho F<sup>2</sup>, Carvalheiro M<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna do Internato Complementar de Endocrinologia, <sup>2</sup>Chefe de Serviço de Endocrinologia, <sup>3</sup>Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra-EPE e Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

## Correspondência:

Dra. Alexandra Vieira › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo › Hospitais da Universidade de Coimbra › Praceta Mota Pinto, 3000-175 Coimbra › E-mail: alexandravieiracastro@hotmail.com › Telefone: 239 400 632

## RESUMO

A designação tiroidite auto-imune engloba um grupo de patologias da tiróide com elevada prevalência. A tiroidite auto-imune crónica, a tiroidite pós-parto e a tiroidite esporádica indolor têm todas uma base auto-imune. A positividade dos anticorpos antitiroideos (anticorpos antiperoxidase e antitiroglobulina) constitui o marcador de doença auto-imune da tiróide. O título de anticorpos correlaciona-se com a infiltração linfocítica e hipoecogenicidade na ecografia.

A tiroidite auto-imune crónica é a principal causa de hipotiroidismo nos países em que a alimentação fornece conteúdo suficiente de iodo. Normalmente, os doentes são assintomáticos e o exame físico revela um bócio indolor, firme e irregular. Está recomendado início da terapêutica com levotiroxina em doentes com hipotiroidismo e em doentes eutiroides com nível de TSH > 10 µUI/mL ou com risco elevado de progressão para hipotiroidismo (ex: aqueles com elevados títulos de anticorpos).

A tiroidite pós-parto surge nos primeiros 12 meses após o parto. Só um terço dos doentes irá desenvolver o padrão trifásico clássico (tirotoxicose → hipotiroidismo → eutiroidismo). Um terço irá desenvolver hipotiroidismo isoladamente e um terço irá desenvolver apenas tirotoxicose. O tratamento (levotiroxina ou bloqueadores β) depende da sintomatologia e dos doseamentos hormonais. Os antitiroideos de síntese estão contra-indicados. A maioria recupera a normal função tiroideia.

A tiroidite esporádica indolor é indistinguível da tiroidite pós-parto (excepto pela ausência de relação com a gravidez). O curso clínico e a terapêutica são semelhantes à tiroidite pós-parto.

## PALAVRAS-CHAVE

Tiroidite; Auto-imunidade; Levotiroxina; Iodo, Hipotiroidismo; Tirotoxicose.

## SUMMARY

*The term autoimmune thyroiditis encompasses a group of disorders of the thyroid gland with high prevalence. Chronic autoimmune thyroiditis, postpartum thyroiditis and painless sporadic thyroiditis all have an autoimmune basis. Positivity of serum thyroid antibodies (thyroid peroxidase antibody and thyroglobulin antibody) is the marker of the autoimmune thyroid disease. The level of antibodies correlates with lymphocytic infiltration and also with hipoecogenicity on ultrasound.*

*Chronic autoimmune thyroiditis is the most frequent cause of hypothyroidism in the areas where the ordinary diet provides sufficient iodine. The patients generally are asymptomatic, and physical examination reveals a firm, irregular, non tender goiter. It is recommended that treatment with levothyroxine should be initiated in patients with hypothyroidism, as well as in patients with euthyroidism with a serum TSH level greater than 10 µUI per mL or with a high risk of progression to hypothyroidism (e.g. those with high antibody titre). Because of the risk of developing hypothyroidism, patients with a history of chronic lymphocytic thyroiditis require annual assessment of thyroid function.*

*Postpartum thyroiditis arises within 12 months after delivery. In only one third of patients will the classic triphasic thyroid hormone pattern develop (thyrotoxicosis → hypothyroidism → euthyroidism). One third will develop hypothyroidism and the last one third will develop thyrotoxicosis. The treatment*

(levothyroxine or beta-blockers) depends on symptoms and hormonal levels. Antithyroid drug therapy is contraindicated. The majority recovers normal thyroid function. Painless sporadic thyroiditis is indistinguishable of postpartum thyroiditis (except by the lack of relation with pregnancy). The clinical course and the therapy are similar to that of postpartum thyroiditis.

#### KEY-WORDS

Thyroiditis; Autoimmunity; Levothyroxine; Iodine; Hypothyroidism; Thyrotoxicosis.

## INTRODUÇÃO E MÉTODOS

O termo tiroidite refere-se a uma inflamação da glândula tiróide<sup>1,2,3</sup>, cuja etiologia varia de infecciosa a auto-imune (Tabela 1)<sup>4</sup>.

TABELA 1 – Classificação das Tiroidites

Tiroidite autoimune
Tiroidite pós-parto, silenciosa ou indolor
Tiroidite subaguda
Tiroidite infecciosa aguda
Tiroidite de Riedel
Tiroidite induzida por radiação (radioisótopos e radiação externa)
Sarcoidose

Adaptado de Brent G, Larsen P, Davies T. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K et al. Williams Textbook of Endocrinology. 11ª edição. Saunders Elsevier. 2008

A tiroidite de Hashimoto, tiroidite pós-parto e a tiroidite esporádica indolor têm uma base auto-imune<sup>5</sup>.

Devido à elevada prevalência destas patologias nas sociedades ocidentais<sup>2,4-5</sup>, em parte devido à grande disponibilidade de meios auxiliares de diagnóstico, nomeadamente a ecografia, torna-se cada vez mais imprescindível o diagnóstico, terapêutica e seguimento adequados destes doentes.

Faz-se uma revisão relativamente ao diagnóstico e tratamento destas formas de tiroidite.

## TIROIDITE AUTO-IMUNE CRÓNICA

É a tiroidite mais frequente e constitui a causa mais comum de bócio e hipotiroidismo nos países em que a alimentação fornece um aporte suficiente de iodo<sup>2-5</sup>. Também é designa-

da por tiroidite linfocítica crónica ou tiroidite de Hashimoto, embora classicamente a última designação implique a presença de bócio, o que nem sempre acontece.

Até 95% dos casos ocorre em mulheres<sup>2</sup>. Afecta pessoas de todas as idades, especialmente aquelas que se encontram entre os 30 e 50 anos<sup>4,6</sup>.

A incidência desta tiroidite tem aumentado exponencialmente nos últimos 50 anos, o que pode estar relacionado com o aumento do conteúdo de iodo na alimentação<sup>2</sup>. A prevalência e incidência cumulativa de hipotiroidismo subclínico e de tiroidite auto-imune aumenta com o aumento do consumo de iodo<sup>7</sup>.

As principais **manifestações clínicas** são os sinais e sintomas de hipotiroidismo<sup>5</sup>. Muito raramente pode ocorrer alternância de hiper e hipotiroidismo provavelmente pela presença intermitente de anticorpos estimuladores e bloqueadores<sup>5</sup>. Na maioria dos doentes está presente um bócio firme, simétrico e indolor<sup>4</sup>; cerca de 10% apresentam glândulas atroficas<sup>1,5</sup>. Muito raramente, os doentes podem apresentar dor na região tiroideia<sup>4,8</sup> bem como compressão da traqueia ou esófago<sup>9</sup>. Alguns doentes podem apresentar bócio multinodular ou mais raramente, um nódulo isolado<sup>4,6</sup>. Normalmente não está associada a linfadenopatia cervical<sup>4</sup>. Muitos doentes (75-80%) que se apresentam com bócio são eutiroideus quando avaliados inicialmente<sup>4</sup>.

A designação de tiroidite de Hashimoto deve-se a Hashimoto, referindo-se a doentes com bócio e infiltração linfocítica intensa da tiróide (“struma lymphomatosa”). Alguns clínicos reservam esta designação para doentes com bócio e hipotiroidismo. Contudo, muitos doentes não apresentam hipotiroidismo e outros não apresentam bócio podendo apresentar mesmo tiróide atrofica. Estas são consideradas manifestações da mesma doença com fenótipos clínicos diferentes.

Alguns doentes, raros, com tiroidite de Hashimoto apresentam dor tiroideia que persiste apesar da terapêutica com levotiroxina e anti-inflamatórios, mas que resolve com a tiroidectomia<sup>10</sup>.

O curso natural da doença é a perda gradual da função tiroideia. Entre os doentes com esta patologia que apresentam aumentos moderados de TSH e na presença de anticorpos antitiroideus, o hipotiroidismo ocorre a uma taxa de 5% ao ano<sup>11,12</sup>. O risco de progressão para hipotiroidismo é 5 vezes maior entre os homens e aumenta marcadamente com a idade em mulheres com idade igual ou superior a 45 anos<sup>9</sup>. Títulos elevados de anticorpos antitiroideus na fase inicial prediz maior taxa de progressão para hipotiroidismo<sup>9</sup>.

O hipertiroidismo da doença de Graves ocasionalmente desenvolve-se em doentes com hipotiroidismo causado por tiroidite auto-imune crónica, confirmando o facto de que esta última nem sempre resulta em destruição irreversível da tiróide<sup>9,13</sup>. Por outro lado, entre doentes com hipertiroidismo de Graves que permanecem eutiroideus após tratamento com fármacos antitiroideus ou tiroidectomia parcial, o hipotiroidismo presumivelmente deve-se a tiroidite auto-imune crónica desenvolvendo-se em cerca de 10-20% dos casos após 10-25 anos<sup>9,13</sup>.

**Analiticamente**, salienta-se a presença de anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO) fortemente positivos em cerca de 90% dos casos<sup>4,6,9,14</sup>; estes são o grande marcador da doença<sup>15</sup> e actualmente são usados para definir a existência de uma tiroidite auto-imune<sup>9</sup>. Os anticorpos anti-tiroglobulina (anti-Tg) estão presentes em 20-50% dos doentes<sup>1,5</sup>. Os títulos de anticorpos tendem a ser mais elevados nos doentes com a forma atrófica do que nos que apresentam bócio<sup>9</sup>. A TSH encontra-se normal ou aumentada; muito raramente pode encontrar-se diminuída<sup>4</sup>. Velocidade de sedimentação e leucócitos estão dentro da normalidade<sup>2</sup>.

A detecção dos anticorpos é suficiente para o diagnóstico de doença auto-imune da tiróide<sup>14</sup>. Os anticorpos também são encontrados em 10% da população geral sem qualquer manifestação clínica e estes doentes podem ser considerados portadores de tiroidite auto-imune subclínica<sup>14,16</sup>.

A tiroidite de Hashimoto pode ser seronegativa<sup>4,14</sup>. Nestes doentes é necessário exame histológico para confirmação<sup>14</sup>.

**Ecograficamente** a tiróide apresenta um padrão heterogéneo de predomínio hipoecogénico<sup>2,5,9,17-21</sup>, com istmo espessado; a presença de baixa ecogenicidade pode predizer o desenvolvimento de hipotiroidismo<sup>17-22</sup>. A hipoecogenicidade da tiróide na ecografia correlaciona-se bem com a infiltração linfocítica<sup>6</sup>, com os níveis de anticorpos circulantes<sup>23</sup> e com a severidade do hipotiroidismo<sup>24</sup>. Por vezes, estão presentes “pseudo-nódulos”, imagens ecograficamente semelhantes a nódulos mas que se devem a alterações inflamatórias locais. Estas imagens podem ser difíceis de distinguir de verdadeiros nódulos. Um aspecto importante é o carácter temporário destas imagens, dependentes da evolução do processo inflamatório, o que permite fazer a distinção dos nódulos através da repetição do exame com alguns meses de intervalo: se houver alterações importantes das características da imagem é porque estamos na presença de um “pseudo-nódulo” inofensivo. Na fase inicial do processo existem muitas vezes adenopatias cervicais de características inflamatórias<sup>5</sup>.

A captação de iodo radioactivo pode ser normal, reduzido ou elevado, dependendo do grau de destruição folicular<sup>1,2,6</sup>.

**Histologicamente**, a tiróide apresenta-se com uma infiltração linfocítica difusa constituída por células B e T, que se podem agregar e formar folículos com centros germinativos<sup>4,5,6,9,14</sup>. Nos processos mais avançados, pode existir fibrose em extensão variável<sup>5-7,9,14,25</sup>. Existe uma correlação entre o grau de infiltração linfocítica e os níveis de anticorpos anti-TPO e anti-Tg séricos<sup>4</sup>. Por vezes, algumas células foliculares mostram alterações oxífilas do citoplasma que se apresenta repleto de mitocôndrias; estas células designam-se células de Hürthle ou células Askanazy e têm um papel mal definido<sup>4,5,9,14</sup>.

O exame histológico é confirmativo mas não é necessário para o diagnóstico e abordagem da tiroidite, uma vez que a infiltração linfocítica da tiróide é observada em todos os doentes com anticorpos anti-tiroideus<sup>14</sup>.

A presença de tiroidite auto-imune crónica aumenta o risco de linfoma da tiróide em cerca de 67 vezes<sup>1,4,5,9,14</sup>. Embora se trate de um tumor raro, esta hipótese deve ser considerada quando é detectado um nódulo da tiróide, sobretudo se ele tiver um crescimento relativamente rápido e aspecto acentuadamente hipoecogénico na

ecografia<sup>1,2</sup>. Este linfoma, geralmente de células B, não Hodgkin, tende a ocorrer em mulheres entre os 50-80 anos e, normalmente, é limitado à tiróide<sup>2,9</sup>. Assim, a citologia aspirativa está indicada em todos os nódulos suspeitos em doentes com tiroidites auto-imunes<sup>5,14</sup>. O prognóstico do carcinoma da tiróide que ocorre em glândulas com tiroidites auto-imunes parece mais favorável do que na ausência de infiltração linfocítica<sup>5,26</sup>. A tiroidite auto-imune crónica também está associada, embora com menor frequência, a carcinoma papilar<sup>1</sup>. A biopsia da tiróide normalmente não é necessária, mas em doentes que se apresentem com um nódulo solitário, a biopsia da tiróide pode excluir malignidade<sup>4,14</sup>.

O **tratamento** da tiroidite auto-imune crónica tem por base a administração de levotiroxina, pelo que as suas indicações estão dependentes fundamentalmente da função tiroideia, reflectida nos doseamentos de TSH e T4 livre<sup>5</sup>. Assim, perante um valor de TSH dentro do intervalo da normalidade não existe indicação para tratar, devendo o doente ser reavaliado periodicamente<sup>5</sup>. Caso o doente apresente um bócio volumoso, pode ser feito tratamento com doses supressoras de levotiroxina (mantendo o valor de TSH entre 0,1 e 0,4 µUI/mL) por um período curto (cerca de 6 meses)<sup>4,5,9,14</sup>. Nessa altura, o doente deve ser reavaliado, sendo de esperar uma redução de cerca de 30% no volume da glândula<sup>5,9</sup>. Se não houver uma redução nesta ordem, a terapêutica deve ser suspensa ou retomada em dose de substituição caso o doente apresente hipotiroidismo<sup>5</sup>.

Um doente que apresente hipotiroidismo clínico, definido por valores aumentados de TSH concomitantemente com valores baixos de T4 livre, tem indicação para fazer terapêutica de substituição, devendo a dose de levotiroxina ser titulada para manter o valor de TSH dentro do normal<sup>9</sup>. Em pessoas idosas, particularmente os que apresentam sintomas de hipotiroidismo de longa duração<sup>14</sup> ou doença cardíaca isquémica coexistente, o tratamento deve começar com doses mais baixas (12,5-25 µg/dia) com incrementos em intervalos de 4-6 semanas e avaliação dos níveis séricos de TSH após cada alteração na dose<sup>9</sup>.

O tratamento do hipotiroidismo subclínico, definido por valores aumentados de TSH com valores normais de T4 livre, tem sido alvo de

controvérsia<sup>9</sup>. As principais razões evocadas para justificar o tratamento destes doentes são:

- prevenção da progressão para hipotiroidismo clínico<sup>4</sup>, uma vez que os indivíduos eutiroideus com anticorpos positivos têm uma taxa de progressão para hipotiroidismo clínico que varia entre 2-5% ao ano;
- melhoria do perfil lipídico, uma vez que para alguns autores o hipotiroidismo subclínico pode estar associado a dislipidémia e lesões ateroscleróticas;
- o tratamento de sintomas compatíveis com hipotiroidismo, nomeadamente do foro neuro-psíquico<sup>5</sup>.

Por outro lado, são apontados como factores contrários ao tratamento os custos do mesmo e os riscos de sobredosagem, nomeadamente o risco de arritmias e de osteoporose<sup>5</sup>.

A AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*) propõe nas suas recomendações de 2002 para o tratamento do hiper e hipotiroidismo, a terapêutica dos doentes com TSH > 10 µUI/mL ou com TSH > 5 µUI/mL que apresentem bócio e/ou anticorpos anti-TPO positivos; deixa à decisão individual de cada clínico o tratamento de indivíduos com eventuais sintomas de hipotiroidismo ou infertilidade.

No doente atípico com dor e rápido crescimento da tiróide, pode-se usar corticosteróides, para aliviar os sintomas locais<sup>4</sup>. Recomenda-se uma dose inicial de 60-80 mg de prednisolona oral, com redução gradual da dose durante um período de 3-4 semanas<sup>4</sup>. A cirurgia raramente está indicada; está indicada para melhoria dos efeitos locais severos (ex: sintomas obstrutivos que não respondem aos corticóides), para excluir a presença de potencial malignidade num doente com nódulo solitário da tiróide ou para os doentes cujo bócio continue a crescer apesar da administração de levotiroxina<sup>4</sup>.

Estão comprovadamente associadas à tiroidite auto-imune crónica, as seguintes patologias: doença de Addison<sup>1,4</sup>, Diabetes Mellitus tipo 1<sup>1,2,4</sup>, anemia perniciosa<sup>1,2,4</sup>, doença celíaca<sup>27</sup>, dermatite herpetiforme, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistémico<sup>2,14</sup>, artrite reumatóide<sup>2,14</sup>, esclerose sistémica e vitiligo<sup>14</sup>. Doenças provavelmente associadas mas que carecem de confirmação: hepatite auto-imune, síndrome de Cushing, cirrose biliar primária, arterite de célu-

las gigantes, síndrome de Sjögren, síndrome de Goodpasture, défice de ACTH, cancro da mama, hepatite C e infecção por *Helicobacter pylori*<sup>2</sup>.

A tiroidite auto-imune crónica é mais frequente em doentes com MEN II (neoplasia endócrina múltipla tipo II) (70%), síndrome de POEMS (polineuropatia, organomegália, endocrinopatia, gamapatia monoclonal e alterações dermatológicas) (50%), doença de Addison (20%) e síndrome de Down (20%), entre outras<sup>9</sup>.

### HASHITOXICOSE

A tiroidite de Hashimoto também se pode manifestar por aumento agudo da tiróide, firme e indolor com hipertiroidismo ligeiro a moderado<sup>6</sup>. O hipertiroidismo é tipicamente auto-limitado e resolve espontaneamente ao fim de semanas a poucos meses. A tirotoxicose é causada por reacção antigénio-anticorpo levando a uma destruição folicular relativamente rápida havendo libertação de hormonas tiroideias em excesso na circulação<sup>6</sup>.

### TIROIDITE PÓS-PARTO

A tiroidite pós-parto (TPP) é uma doença auto-imune que ocorre em mulheres nos primeiros 12 meses após o parto<sup>5,6,28</sup>. Caracteriza-se por infiltração linfocítica da glândula tiróide<sup>28,29</sup> e pode apresentar-se de uma de três formas:

- tirotoxicose transitória
- hipotiroidismo transitório
- tirotoxicose transitória seguida de hipotiroidismo e, posteriormente, eutiroidismo<sup>1,2,4,5,9,28-35</sup>.

A tiroidite pós-parto também pode ocorrer após um abortamento desde que o tempo de gestação seja igual ou superior a 5 semanas<sup>32,36</sup>.

A prevalência de tiroidite pós-parto varia grandemente, de 1,1-21,1%<sup>5,14,30,29,32,37,38</sup>. Esta variação é, em grande parte, devida a diferenças na definição de tiroidite pós-parto<sup>29,32,37</sup>. Para além disso, acredita-se que factores genéticos da população e factores ambientais desempenham papel importante na variabilidade dos dados<sup>28,29,32,33,37</sup>.

A incidência de TPP é maior nos doentes com Diabetes Mellitus tipo 1<sup>38</sup>, ocorrendo no mínimo em 15% das mulheres<sup>5,29,30,32,39,40</sup>. A TPP

também tem sido encontrada em doentes com doença de Graves<sup>32</sup> e hipotiroidismo auto-imune primário<sup>28</sup>.

O factor de risco mais importante para TPP é a existência desta patologia previamente<sup>28,29</sup>. Estas mulheres apresentam uma taxa de recorrência de cerca de 69%<sup>5,28,29,32</sup>. Mulheres com anticorpos anti-TPO positivos que não desenvolveram TPP durante uma gravidez, apresentam probabilidade de 25% de apresentar TPP na próxima gravidez<sup>31,32</sup>.

O consumo de iodo também tem sido apontado como um possível factor de risco ambiental para o desenvolvimento de TPP<sup>28,32,41</sup>. Em áreas com baixa ingestão de iodo, como a Tailândia, a prevalência é de cerca de 1,1%. Em áreas com deficiência moderada de iodo, tal como a Itália, a prevalência é de cerca de 8,7%<sup>28</sup>. Os mecanismos patogénicos propostos para a autoimunidade induzida pelo iodo são: 1) necrose do tirócito induzida pelo iodo com libertação aumentada também de autoantígenos resultando num aumento de atracção das células apresentadoras de antígenos; 2) maior antigenicidade da tiroglobulina devido a maior grau de iodização; 3) estimulação directa de linfócitos B, linfócitos T, células dendríticas e macrófagos por iodo e substâncias iodadas<sup>32</sup>. Alguns estudos documentam que a TPP é mais frequente em fumadoras<sup>31,32</sup>. Em cerca de 50% dos casos existe história familiar de doença auto-imune da tiróide<sup>2</sup>.

A TPP ocorre principalmente em mulheres com anticorpos anti-TPO positivos no início da gravidez<sup>5,28,3,34</sup> como resultado de uma exacerbação de um processo auto-imune silencioso<sup>28</sup>. Durante a gravidez, os títulos de anticorpos anti-TPO diminuem<sup>29,33,42</sup> (devido à tolerância imunológica que ocorre durante a gravidez)<sup>4,30,32,37</sup>, enquanto que no período pós-parto o título eleva-se rápida e marcadamente<sup>34,35,37</sup>, à semelhança de todas as Igs G<sup>28</sup>. O fenómeno de tolerância imunológica justifica a evolução favorável das doenças auto-imunes da tiróide (nomeadamente a tiroidite auto-imune e a doença de Graves) durante a gravidez<sup>43</sup> e ajuda a explicar também a exacerbação das mesmas após o parto<sup>32,44</sup>. O facto dos anticorpos anti-TPO manterem a sua especificidade em reconhecer epítomos no período pós-parto sugere que a TPP não está relacionada com alterações específicas nos antígenos tiroideus mas com

um fenómeno imune inespecífico<sup>28</sup>. Só cerca de 50% das mulheres com anticorpos anti-TPO positivos durante a gravidez desenvolvem TPP<sup>29,34,37,41,42,45,46</sup>.

Contudo, também mulheres sem anticorpos anti-TPO podem desenvolver TPP. A positividade de anticorpos anti-TPO e anti-Tg durante a gravidez têm sido propostos como marcadores possíveis para o desenvolvimento de TPP<sup>37</sup>. Porém, a hipocogenicidade da tiróide e elevação das concentrações séricas de tiroglobulina 3 meses após o parto têm sido identificadas como marcadores preditivos de TPP<sup>28,32</sup>.

Tem sido documentado que a ausência de redução fisiológica na molécula de CD4 solúvel (um produto dos linfócitos T CD4+) no terceiro trimestre de gravidez é preditivo de TPP em mulheres com episódio prévio de TPP<sup>28</sup>.

O curso clássico da TPP é caracterizado por 3 fases sequenciais: a fase tirotóxica, a fase hipotiroideia e a fase de resolução<sup>28,29,33</sup>. A fase tirotóxica ocorre 1 a 3 meses após o parto e prolonga-se por 1 a 2 meses, seguida por hipotiroidismo por volta dos 3 a 6 meses após o parto<sup>2,5,28,41</sup>. Por fim, a função tiroideia normaliza-se dentro de 1 ano após o parto. Este padrão ocorre em menos de 30% dos casos<sup>28</sup>. Em 35% dos casos as doentes apresentam apenas tirotoxicose e, em cerca de 40% dos casos apresentam hipotiroidismo<sup>28</sup>. Um terço das doentes desenvolve hipotiroidismo permanente<sup>1,9,28</sup>.

As manifestações clínicas das alterações na função tiroideia raramente são observadas<sup>6,28,29,31,32</sup>. Consequentemente, uma percentagem indeterminada de mulheres com TPP não são diagnosticadas<sup>31</sup>. Pode suspeitar-se de TPP se estiverem presentes factores de risco, em caso de aumento indolor da glândula tiroideia ou se ocorrer depressão após o parto<sup>5,28</sup>. Deve-se pensar em TPP em qualquer mulher que se apresente com fadiga, palpitações, labilidade emocional e aumento da tiróide durante o primeiro ano após o parto<sup>41</sup>, intolerância ao calor<sup>31</sup> ou perda de peso<sup>29,33</sup>. Assim, os testes de função tiroideia são necessários para estabelecer o diagnóstico de TPP<sup>28</sup>. A redução dos níveis séricos de TSH com elevação das concentrações séricas de T4 ou T3 livres sugere a presença de tirotoxicose<sup>28</sup>. A frequência de hipotiroidismo assintomático é de cerca de 33%<sup>31</sup>. A positividade de anticorpos anti-TPO demonstra a natureza auto-imune da doença<sup>28,32</sup> e o seu título

correlaciona-se directamente com a gravidade da fase hipotiroideia<sup>2</sup>. Em alguns casos pode ser difícil distinguir a TPP da recorrência da doença de Graves no período pós-parto<sup>28,32</sup>. A doença de Graves pode ser diagnosticada pela presença de oftalmopatia, positividade dos anticorpos anti-receptor da TSH (TRABs) e por grande captação de iodo radioactivo<sup>5,14,28,30,32,33</sup>. Quando a mulher é submetida a cintigrafia com iodo, a amamentação deve ser suspensa por 3 dias<sup>30</sup>. Em mulheres com TPP, a captação de iodo é invariavelmente baixa durante a fase tirotóxica<sup>14,30</sup> e TRABs estão ausentes<sup>28</sup>. Cerca de 80% dos doentes com doença de Graves apresentam uma relação T3/T4 livres superior a 20, o que não ocorre na TPP<sup>14</sup>. A fase hipotiroideia é diagnosticada por concentrações séricas de TSH elevadas com concentrações baixas ou normais de T4 livre<sup>28</sup>. As manifestações clínicas mais frequentemente associadas ao hipotiroidismo são depressão, fadiga, dificuldades de concentração e obstipação<sup>29,33</sup>. Em mulheres com TPP, o estudo ecográfico mostra um aumento da hipocogenicidade em 45% dos casos entre as 4 e 8 semanas<sup>32</sup> e em 86% dos casos entre as 15 e 25 semanas após o parto<sup>28</sup>. Em mulheres sem TPP e anticorpos tiroideus negativos, a hipocogenicidade da tiróide está presente em apenas 1,5% a 3% dos casos<sup>28</sup>. Em alguns doentes com TPP, a hipocogenicidade da glândula ocorre antes das alterações da função tiroideia estarem presentes<sup>28</sup>. A hipocogenicidade da tiróide correlaciona-se bem com a infiltração linfocítica da glândula e disfunção da tiróide em mulheres com TPP<sup>46</sup>. As mulheres com TPP que apresentam hipocogenicidade na ecografia e títulos elevados de anticorpos antitiroideus têm maior risco de disfunção a longo prazo da tiróide que aquelas que apresentam apenas uma dessas características<sup>46</sup>. As anomalias detectadas na ecografia tendem a desaparecer com a resolução da doença<sup>47</sup>.

A infiltração linfocítica da tiróide é o padrão anatomopatológico mais evidente da TPP. Contudo, no sangue periférico não existe variação na razão linfócitos T e B. Histologicamente, a tiróide apresenta-se com infiltrado linfocítico ou destruição difusa<sup>32,35</sup>, alterações semelhantes às observadas na tiroidite auto-imune crónica<sup>31,32</sup> e na tiroidite esporádica indolor<sup>31</sup>.

Na tiroidite pós-parto a rápida destruição dos folículos da tiróide é mais frequentemente

seguida por recuperação da função tiroideia<sup>32</sup>. Actualmente desconhece-se como o sistema imune se reequilibra após activação. Vários mecanismos têm sido propostos. Primeiro, a apoptose das células T pode ser induzida por exposição a grande quantidade de antigénios<sup>32</sup>. O padrão transitório da tiroidite pós-parto pode dever-se a indução da apoptose clonal das células T específicas da tiróide podendo seguir-se a libertação de antigénios da tiróide na circulação quando muitos tirócitos perdem a sua integridade. Segundo, sabe-se hoje que existe trânsito de células entre o feto e a mãe, durante a gravidez<sup>5,43</sup>, sendo o parto a altura de maior entrada de células fetais na circulação materna<sup>32</sup>. Parece não existir relação entre a amamentação e a TPP<sup>32</sup>.

Normalmente os sinais e sintomas de disfunção tiroideia não são úteis na decisão de **tratamento** da TPP<sup>28</sup>. A tirotoxicose é transitória e raramente levanta suspeita clínica<sup>28</sup>. Se o diagnóstico bioquímico de tirotoxicose for feito, os bloqueadores  $\beta$  podem ser administrados durante a fase tirotóxica<sup>1,2,5,28-33,41</sup>. O propranolol é o tratamento de escolha, porque permite titulação fácil para uma dose que alivia as palpitações e irritabilidade; normalmente são necessários menos de 3 meses de tratamento e este deve ser interrompido de acordo com a sintomatologia e os níveis hormonais<sup>31</sup>. O propranolol é considerado seguro durante a lactação pela *Food and Drug Administration*<sup>31</sup>. Pelo contrário, os fármacos antitiroideus não estão indicados, uma vez que o excesso de hormonas tiroideias circulantes deve-se a um aumento na libertação das hormonas tiroideias da glândula e não a um aumento na sua produção<sup>2,5,28,30,31,33,41</sup>. Também não está recomendado o tratamento com esteróides pois o seu efeito terapêutico não está comprovado<sup>28</sup>. Para além disso, sem qualquer tratamento farmacológico, mulheres com TPP retornam ao estado eutiroideu<sup>28</sup>.

Durante a fase hipotiroideia está indicada a administração de levotiroxina em doses de substituição<sup>1,2,5,28-30,32,33</sup>. As indicações para tratar a fase hipotiroideia da TPP incluem o hipotiroidismo sintomático, mulheres com intenção de engravidar ou concentrações séricas de TSH superiores 10  $\mu$ UI/mL<sup>31</sup>. A dose diária inicial de levotiroxina depende do valor de TSH, mas normalmente é de 50  $\mu$ g<sup>31</sup>. Os ajustes terapêuticos são feitos subsequentemente baseados nos sinto-

mas e valores de TSH<sup>31</sup>. Um ano após o final da gravidez, a levotiroxina deve ser reduzida para metade, devendo ser feito o doseamento de TSH 6 semanas depois<sup>31</sup>. Se eutiroideia, o tratamento de substituição hormonal é interrompido, devendo repetir-se após 6 semanas o doseamento de TSH<sup>31</sup>. Se a função tiroideia for normal, deve ser feito um doseamento anual de TSH para monitorizar o hipotiroidismo a longo prazo<sup>31</sup>. Os benefícios potenciais de tratar o hipotiroidismo subclínico incluem melhoria dos sintomas de hipotiroidismo incluindo pele seca, intolerância ao frio, fatigabilidade fácil e défice da função cognitiva<sup>31,48</sup> bem como melhoria na fertilidade em mulheres com disfunção ovulatória<sup>31,49</sup>. Algumas mulheres com eutiroidismo bioquímico sem qualquer tratamento apresentaram 18 meses após o parto uma concentração sérica de TSH média superior ao normal<sup>28</sup>.

Grávidas com anticorpos anti-TPO positivos apresentam maior risco de abortamento<sup>29,42</sup>, de desenvolver depressão pós-parto<sup>28,29,31,32,39,50</sup> e dos seus filhos apresentarem durante a infância um QI inferior às crianças nascidas de mães sem positividade para anticorpos anti-TPO durante a gravidez<sup>31,51</sup>. Considerando os mecanismos subjacentes à associação entre depressão e TPP, parece que o hipotiroidismo influencia neurotransmissores importantes nos distúrbios afectivos; por exemplo, o hipotiroidismo diminui os neurotransmissores 5-hidroxitriptamina centrais<sup>32</sup>. Esta redução reverte com tratamento de substituição hormonal com levotiroxina<sup>32</sup>. Para além disso, tem-se colocado a hipótese de citocinas libertadas durante a reacção autoimune da tiróide (nomeadamente IL-1 e IL-6) interagirem com neurotransmissores centrais, iniciando a depressão<sup>32</sup>. Contudo, o tratamento com levotiroxina não previne a depressão e, provavelmente, apenas será benéfico em grávidas com baixos níveis de T4 livre<sup>28</sup>. Não existe associação entre tiroidite pós-parto e psicose pós-parto<sup>29,31</sup>.

O **rastreio** da TPP visa melhorar os sintomas de hipotiroidismo e tirotoxicose transitórios, identificar mulheres que estão em risco de hipotiroidismo permanente subsequente bem como identificar as mulheres que apresentarão TPP em futuras gravidezes<sup>29</sup>. Durante a gravidez, o rastreio para os anticorpos anti-TPO identifica as mulheres com um risco de 11 a 20 vezes superior de desenvolver TPP<sup>29,31</sup>. O rastreio deve ser

realizado precocemente na gravidez no sentido de identificar as mulheres que irão desenvolver TPP antes das suas manifestações<sup>29</sup>. Dada a grande redução no título de anticorpos que ocorre durante a gravidez, a medição desses anticorpos na altura do parto conduz a uma grande taxa de falsos negativos<sup>29</sup>. Quando os anticorpos anti-TPO são positivos, existe infiltração linfocítica da tiróide, indicando tiroidite auto-imune subclínica que pode ser exacerbada após o parto<sup>29</sup>. As medições de TSH no período pós-parto identificam as mulheres que desenvolveram TPP<sup>31</sup>. A decisão de realizar rastreio deve ter em conta o impacto clínico da TPP e a literatura actual no que respeita aos efeitos do hipotiroidismo subclínico durante a gravidez tanto no que se refere ao risco de aborto<sup>42,44</sup> bem como no risco de défice intelectual do recém-nascido<sup>52</sup> para além da correlação existente entre anticorpos antitiroideus e aborto espontâneo<sup>29,31,35,42,44</sup>.

A TPP é uma doença comum com importantes consequências clínicas que podem ser tratadas com levotiroxina<sup>31</sup>. Estas incluem os sintomas experienciados pela mãe, o impacto negativo do hipotiroidismo na fertilidade<sup>49</sup>, o efeito da hipotiroxinémia (1º trimestre) e/ou valores elevados de TSH (início do 2º trimestre) no desenvolvimento intelectual da criança<sup>49,53</sup>, o aumento da taxa de aborto em mulheres com hipotiroidismo subclínico<sup>53</sup> e a possibilidade do hipotiroidismo permanecer indetectável por vários anos<sup>31</sup>.

O doseamento dos anticorpos anti-TPO é o melhor teste para fazer o rastreio de TPP<sup>29,31,42</sup>. Este doseamento está amplamente disponível, é económico e reprodutível<sup>31</sup>. Apresenta uma sensibilidade de 0,46-0,89<sup>29,31</sup> com uma especificidade de 0,91-0,98; o valor preditivo positivo varia de 0,40-0,78<sup>31</sup>. Esta grande variação nos resultados reflecte as diferentes técnicas laboratoriais utilizadas e a diminuição dos anticorpos anti-TPO que ocorre durante a gravidez, muitas vezes para valores indetectáveis, seguido por um *rebound* no período pós-parto<sup>31</sup>.

O rastreio generalizado é matéria de controversa<sup>29,44</sup>. Vários autores recomendam o rastreio selectivo para aquelas mulheres com elevado risco de TPP<sup>31,33</sup>. Especificamente, mulheres com 1) Diabetes Mellitus tipo 1 ou outras doenças auto-imunes<sup>1,29,31</sup>, 2) episódio prévio de TPP<sup>31</sup>, 3) história de anticorpos anti-TPO positivos, 4)

abortamento prévio, 5) depressão pós-parto<sup>1,29</sup> e 6) história familiar importante de doença auto-imune da tiróide<sup>1,29,31</sup>.

A AACE recomenda o rastreio através da determinação da TSH antes de engravidar ou durante o primeiro trimestre e o tratamento sistemático do hipotiroidismo subclínico.

O rastreio deve incluir doseamento dos anticorpos anti-TPO e da TSH<sup>31</sup>. Mulheres eutiroides e com anticorpos anti-TPO negativos não necessitam de seguimento<sup>31</sup>. Aquelas com anticorpos anti-TPO positivos devem ser submetidas a doseamento de TSH aos 6 e 9 meses após o parto<sup>31</sup>.

As mulheres que apresentaram tiroidite pós-parto irão desenvolver hipotiroidismo permanente em 25%-30% dos casos<sup>1,28,29</sup>. Não é mandatório tratar todas as mulheres com levotiroxina<sup>28</sup>. É importante reconhecer as mulheres que irão desenvolver hipotiroidismo permanente<sup>28</sup>. Tem sido descrito que o hipotiroidismo permanente é mais frequente em mulheres com títulos elevados de anticorpos anti-TPO durante a gravidez<sup>1,28,41</sup>, naquelas que apresentaram hipotiroidismo isoladamente, especialmente de uma forma mais severa<sup>1,28</sup> e naquelas que apresentaram padrão hipocogénico na ecografia<sup>1</sup>. Estas mulheres apresentam risco relativo de desenvolverem hipotiroidismo permanente<sup>28</sup>. É mais provável ocorrer hipotiroidismo em mulheres com história de TPP se a ingestão de iodo for superior às necessidades diárias<sup>41</sup>. Excepto nas regiões deficientes em iodo, a exposição ao iodo deve ser evitada em doentes com TPP ou com história de TPP<sup>41</sup>. Tendo isto em conta, parece necessário o seguimento a longo prazo das mulheres com TPP<sup>28</sup>. Actualmente não existem indicações acerca da frequência com que estas mulheres devem ser avaliadas<sup>28</sup>. Na população geral, tem sido sugerido que o rastreio para hipotiroidismo deve ser realizado com uma periodicidade de 5 anos<sup>28</sup>.

## TIROIDITE ESPORÁDICA INDOLOR

Entidade de diagnóstico difícil e ainda mal caracterizada, em parte devido à sua natureza esporádica<sup>5</sup>.

Ocorre principalmente entre os 30 e 50 anos<sup>2,30</sup>. O risco é maior em pessoas que vivem

em áreas suficientes em iodo<sup>1</sup>. O sexo feminino é ligeiramente mais atingido com uma relação feminino/masculino de cerca de 3:2 a 2:1<sup>30</sup>.

O curso clínico é semelhante à TPP<sup>6,30</sup>, distinguindo-se da última por ausência de relação com a gravidez. Os sintomas são leves na maior parte dos casos<sup>5</sup>. É responsável por cerca de 1% dos casos de tirotóxicose<sup>5</sup>. Alguns autores defendem tratar-se de uma forma subaguda de tiroidite auto-imune crónica<sup>5,9,14,15,54,55</sup>.

Está associada a antigénios HLA específicos, mais frequentemente HLA-DR3, o que sugere susceptibilidade hereditária<sup>4,55</sup>.

Tem-se verificado aumento da sua incidência após suspensão de glicocorticóides, após adrenalectomia em doentes com síndrome de Cushing e após radiação externa do pescoço por doença de Hodgkin<sup>56-58</sup>. Também pode ocorrer em associação com hipofisite linfocítica<sup>59</sup>.

Os anticorpos anti-TPO estão presentes em cerca de 50% dos doentes, geralmente em títulos mais baixos do que na tiroidite auto-imune crónica<sup>2,4,5</sup>. Pode também utilizar-se a curva de fixação com iodo nos casos em que o diagnóstico diferencial com doença de Graves é difícil<sup>2,5</sup>. A captação de iodo está diminuída na fase tirotóxica e quase sempre é menor que 3%<sup>2</sup>. Cerca de 20% dos doentes afectados vão desenvolver hipotiroidismo crónico<sup>5</sup>. Velocidade de sedimentação e leucócitos estão dentro da normalidade<sup>2</sup>.

A biopsia da tiróide mostra infiltração linfocítica<sup>4,6</sup>, com centros germinativos ocasionais, e disrupção e colapso dos folículos tiroideus (tiroidite linfocítica)<sup>4</sup>. Durante a fase de recuperação, a infiltração linfocítica persiste podendo existir fibrose moderada, mas os folículos da tiróide são normais. Estas alterações diferem das encontradas na tiroidite auto-imune crónica, ocorrendo mais disrupção folicular, mas menos linfócitos, menos centros germinativos e menos fibrose na tiroidite esporádica indolor<sup>55</sup>.

A **manifestação clínica** mais importante é a tirotóxicose<sup>4</sup>. Os sintomas normalmente desenvolvem-se ao fim de uma a duas semanas, e prolongam-se por 2-8 semanas, seguido por recuperação<sup>4</sup>. A tiróide está ligeiramente aumentada em 50-60% dos doentes<sup>1,6</sup>. Cerca de 10% dos doentes podem ter episódios adicionais de tiroidite indolor. Eventualmente, contudo, até 50% dos doentes desenvolvem tiroidite auto-imune crónica, com hipotiroidismo permanente, bócio ou ambos<sup>60</sup>.

Durante a fase tirotóxica, os doentes com tiroidite indolor apresentam níveis moderadamente elevados de T4 e T3 livres e baixos de TSH, mas alguns apresentam apenas baixas concentrações de TSH (doença subclínica). As concentrações de T3 séricas não são desproporcionalmente elevadas como ocorre no hipertiroidismo da doença de Graves, porque a desidrodinase da tiróide não está activada<sup>61</sup>.

Durante a fase tirotóxica, os valores de captação de iodo são baixos<sup>4,6</sup>, normalmente menos que 1% e a ecografia mostra uma glândula hipocogénica, ligeiramente aumentada ou com tamanho normal. A citologia da tiróide revela linfócitos e macrófagos, células epiteliais da tiróide normais, uma ligeira lesão dos folículos e massas de colóide.

Nos doentes que se irão tornar hipotiroideus, as concentrações de T4 livre podem ser baixas por vários dias a semanas antes das concentrações de TSH começarem a ser elevadas devido a supressão prévia da secreção de TSH. Alguns doentes têm apenas elevação dos valores de TSH, indicando hipotiroidismo subclínico.

As concentrações de anticorpos anti-tiroideus são elevadas em cerca de 50% dos doentes na altura do diagnóstico, mas não na extensão encontrada nas mulheres com TPP<sup>1</sup>. Os valores podem elevar-se transitariamente nas semanas seguintes e depois declinar, mas podem permanecer elevados após a função da tiróide voltar ao normal.

A tiroidite esporádica indolor deve ser considerada como causa de tirotóxicose em qualquer mulher (que não esteja no período pós-parto) ou homem que apresente sintomas nos últimos meses e que se apresente com tiróide normal ou pequeno bócio difuso. Este diagnóstico deve ser fortemente considerado em doentes com manifestações de hipertiroidismo que foram medicadas com INF- $\alpha$ , IL-2 ou amiodarona<sup>62</sup>.

A tiroidite esporádica indolor deve ser distinguida de outras causas de hipertiroidismo e bócio difuso tal como doença de Graves, mais comum, e o hipertiroidismo induzido por TSH, menos comum. Esta tiroidite pode ser distinguida destas duas doenças pela sua duração curta, pelo alargamento mínimo da glândula e por baixa captação de iodo radioactivo (*versus* os elevados valores no hipertiroidismo da doença de Graves e excesso de secreção de TSH). Para além disso, as concentrações séricas de TSH são

inadequadamente normais ou elevadas em doentes com hipertiroidismo induzido por TSH.

A tiroidite esporádica indolor também deve ser distinguida da tirotóxicose exógena, tanto iatrogénica, como factícia<sup>5</sup>. Nestas situações a tiróide apresenta-se de tamanho normal ou ligeiramente aumentado (excepto se as hormonas da tiróide tenham sido administradas para reduzir o tamanho da tiróide), valores baixos de captação de iodo e baixas concentrações séricas de tiroglobulina<sup>4</sup>.

De modo prático, o diagnóstico de tiroidite indolor pode ser feito pelas características clínicas. Os aspectos mais importantes são tirotóxicose moderada de curta duração, tiróide normal ou ligeiramente aumentada e ausência de oftalmopatia de Graves<sup>1</sup>. Em muitos doentes com estas alterações, a reavaliação em poucas semanas normalmente revela função da tiróide normal, confirmando o diagnóstico, não sendo necessário proceder a novas medições de TSH, T3 e T4 livres.

A presença de tiroidite esporádica indolor também deve ser considerada em doentes assintomáticos que apresentem em análises de rotina baixos níveis séricos de TSH ou valores elevados de T4. O diagnóstico é confirmado se os valores são normais em exames posteriores<sup>1</sup>.

Muitos doentes não necessitam de tratamento, porque a disfunção raramente é severa e é transitória. Alguns doentes são suficientemente sintomáticos durante a fase tirotóxica devendo ser tratados com bloqueadores  $\beta$  tais como o propranolol (40-120 mg/dia) ou atenolol (25-50 mg/dia) por algumas semanas<sup>4</sup>.

O hipotiroidismo é tratado com levotiroxina, devendo proceder-se de forma semelhante à TPP<sup>2,4,5</sup>. Os fármacos antitiroideus estão contra-indicadas porque o hipertiroidismo não se deve a um excesso de produção hormonal, mas a libertação das hormonas tiroideias por destruição dos folículos tiroideus.

## CONCLUSÕES

A doença auto-imune da tiróide engloba um conjunto heterogéneo de patologias com uma base fisiopatológica semelhante mas com manifestações clínicas diversas.

O diagnóstico baseia-se essencialmente na positividade dos anticorpos anti-tiroideus (anti-TPO e anti-Tg).

A doença auto-imune da tiróide caracteriza-se por um curso clínico relativamente benigno, podendo ocorrer manifestações de hipotiroidismo e tirotóxicose. Quando a disfunção é clara, a introdução da terapêutica (levotiroxina se hipotiroidismo ou bloqueadores  $\beta$  se tirotóxicose) é consensual, o mesmo não acontece na disfunção subclínica. São necessários novos estudos para esclarecer esta problemática.

Também o rastreio da tiroidite pós-parto é matéria de controvérsia. Actualmente, recomenda-se apenas o rastreio selectivo das mulheres com risco elevado para desenvolver esta patologia. Relativamente ao seguimento destas mulheres não existem dados consensuais. Espera-se que novos trabalhos venham demonstrar a importância do rastreio, diagnóstico, terapêutica e seguimento desta patologia que apresenta morbidade importante tanto para a mãe como para o feto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bindra A, Braunstein G. Thyroiditis. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1769-1776.
2. Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000; 61: 1047-52.
3. Brent G, Larsen P, Davies T. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11ª edição. Saunders Elsevier. 2008, 403-405.
4. Lamberton P, Jackson I. Thyroiditis. In: Bremner WJ, Hung W, Kann CR et al. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 1ª edição. JB Lippincott Company Philadelphia. 1990; 370-377.
5. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348: 2646-2655.
6. Intenzo CM, Capuzzi DM, Jabbour S et al. Scintigraphic features of autoimmune thyroiditis. *Radiographics* 2001; 21: 957-64.
7. Teng W, Shan Z, Teng X et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 2006; 354: 2783-93.
8. Zimmerman RS, Brennan MD, McConahey WM et al. Hashimoto thyroiditis: an uncommon cause of painful thyroid unresponsive to corticosteroid therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104: 355.

9. Dayan C, Daniels G. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99-107.
10. Kon YC, DeGroot LJ. Painful Hashimoto's thyroiditis as an indication for thyroidectomy: clinical characteristics and outcome in seven patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2667-72.
11. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55.
12. Huber G, Staub JJ, Meier C et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3221.
13. Jorge Z, Nobre E, Santana A et al. Doença auto-imune da tiroideia. *Acta Med Port* 2005; 18: 88-92.
14. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Chronic (Hashimoto's) thyroiditis. In: Burger H, Jameson J, Loriaux D et al. *Endocrinology*. 4ª edição. WB Saunders Company. 2001, 1471-78.
15. Tomer Y, Davies T. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 694-717.
16. Pederson I, Laurberg P, Knudsen N et al. A population study of the association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 713-20.
17. Marcocci C, Vitti P, Cetani F et al. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 209.
18. Espinasse P. Thyroid echography in chronic autoimmune lymphocytic thyroiditis. *J Radiol* 1983; 64: 537.
19. Hayashi N, Tamaki N, Konishi J et al. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 1986; 14: 123.
20. Jayaram G, Marwaha RK, Grupta RK et al. Cytomorphologic aspects of thyroiditis. A study of 51 cases with functional, immunologic and ultrasonographic data. *Acta Cytol* 1987; 31: 687.
21. Gutekunst R, Hafermann W, Mansky T et al. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121: 129.
22. Rago T, Chiovato L, Grasso L et al. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 763.
23. Bhatia A, Rajwanshi A, Dash R et al. Lymphocytic thyroiditis – is cytological grading significant? A correlation of grades with clinical, biochemical, ultrasonographic and radionuclide parameters. *Cytojournal* 2007; 4: 1-6.
24. Loy M, Cianchetti ME, Cardia F et al. Correlation of computerized gray-scale sonographic findings with thyroid function and thyroid autoimmune activity in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 2004; 32: 136-40.
25. Heufelder AE, Hay ID. Evidence for autoimmune mechanisms in the evolution of invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma). *Clin Investig* 1994; 72: 788.
26. Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y et al. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3421-24.
27. Volta U, Ravaglia G, Granito A et al. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion* 2001; 64: 61-5.
28. Roti E, Uberti E. Post-partum thyroiditis – a clinical update. *European Journal of Endocrinology* 2002; 146: 275-279.
29. Amino N, Tada H, Hidaka I et al. Therapeutic controversy. Screening for postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1813-1821.
30. Harris PE, Bouloux PM. *Endocrinology in Clinical Practice*. 1ª edição. Taylor & Francis Group. London 2003; 273-285.
31. Stagnaro-Green A. Clinical review 152 – Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4042-7.
32. Muller AF, Drexhage HA, Berghout. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001; 22: 605-30.
33. Rodrigues F. Tiroidites pós-parto. *Acta Médica Portuguesa* 2003; 16: 351-52.
34. Lazarus J. Prediction of postpartum thyroiditis. *European Journal of Endocrinology* 1998; 139: 12-13.
35. Jaume JC, Parkes AB, Lazarus JH et al. Thyroid peroxidase autoantibody fingerprints. II. A longitudinal study in postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1000-05.
36. Marqusee E, Hill JA, Mandel SJ. Thyroiditis after pregnancy loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2455.

37. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH et al. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 645-653.
38. Davies T, Larsen P. Thyrotoxicosis. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11ª edição. Saunders Elsevier. 2008, 365.
39. Alvarez-Marfany M, Roman S, Drexler A et al. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 10-15.
40. Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in physicians. *Ann Intern Med* 1993; 118: 419-423.
41. Roti E, Emerson C. Cincinical Review 29: Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 3-5.
42. Glinoe D, Riahi M, Grun J et al. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 197-204.
43. Imaizumi M, Pritsker A, Unger P et al. Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology* 2002; 143: 247-253.
44. Raposo L, Passos D. Tiroidites e gravidez. *Acta Med Port* 2003; 16: 343-45.
45. Parkes AB, Othman S, Hall R et al. The role of complement in the pathogenesis of postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 395-400.
46. Premawardhana LDKE, Parkes AB, Ammari E et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 71-75.
47. Shahbazian HB, Sarvghadi F, Azizi F. Ultrasonographic characteristics and follow-up in postpartum thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 410.
48. Cooper D. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-265.
49. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med* 1999; 341: 549-555.
50. Pop VJM, van der Heide D, van Son M et al. Postpartum thyroid dysfunction and depression in an unselected population. *N Engl J Med* 1991; 324: 1815-1816.
51. Pop VJ, de Vries E, Van Bar AC et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3561-66.
52. Roti E, Minelli R, Gardini E et al. Impaired intrathyroidal iodine organification and iodine induced hypothyroidism in euthyroid women with a previous episode of postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 958-963.
53. Negro R, Formoso G, Mangieri T et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587-91.
54. Klintschar M, Schwaiger P, Mannweiler S et al. Evidence of Fetal Microchimerism in Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2494-8.
55. Farid NR, Hawe BS, Walfish PG. Increased frequency of HLA-DR3 and 5 in the syndromes of painless thyroiditis with transiente thyrotoxicosis: evidence for an autoimmune etiology. *Clin Endocrinol* 1983; 19: 699.
56. Wilkins M, Moe MM. Acute painless thyroiditis with transient thyrotoxicosis during external beam irradiation to non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland. *Clin Oncol* 2001; 13: 311.
57. Morita S, Ueda Y, Yokoyama N. Painless thyroiditis induced by the cessation of betamethasone. *Intern Med* 2001; 40: 744.
58. Yamakita N, Sakata S, Hayashi H et al. Case report: silent thyroiditis after adrenalectomy in a patient with Cushing's syndrome. *Am J Med Sci* 1993; 305: 304.
59. Ozawa Y, Shishiba Y. Recovery from lymphocytic hypophysitis associated with painless thyroiditis: clinical implications of circulating antipituitary antibodies. *Acta Endocrinol (copenh)* 1993; 128: 493.
60. Nikolai TF, Coombs GJ, McKenzie AK. Lymphocytic Thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism and subacute thyroiditis: long term follow-up. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1455.
61. Shigemasa C, Abe K, Taniguchi S-I et al. Lower serum free thyroxine (T4) levels in painless thyroiditis compared with Graves's disease despite similar serum total T4 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 359.
62. Roti E, Minelli R, Gardini E et al. Thyrotoxicose followed by hypothyroidism in patients treated With amiodarona. A possible consequence of a destructive process in thyroid. *Arch Intern Med* 1993; 153: 886.