TÚLIO AUGUSTO ALVES MACEDO

Distinção entre os tipos 1 e 2 de
tireotoxicose associada à amiodarona
por meio de dúplex-Doppler colorido

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Radiologia

Orientadora: Dra. Maria Cristina Chammas

São Paulo
2006

TÚLIO AUGUSTO ALVES MACEDO

Distinção entre os tipos 1 e 2 de
tireotoxicose associada à amiodarona
por meio de dúplex-Doppler colorido

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Radiologia

Orientadora: Dra. Maria Cristina Chammas

São Paulo
2006

Esta tese é dedicada ao meu filho Tiago,
minha esposa Adriene e meus pais Zairo e Zilda.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e amiga Dra. Maria Cristina Chammas, que através da sua firmeza, confiança e prestatividade, contribuiu intensamente para esta etapa de minha formação.

Ao Prof. Dr. Paulo Tannus Jorge, co-orientador deste trabalho, que acreditou na minha capacidade e prestou valiosas contribuições para esta pesquisa, desde a concepção até sua execução.

À minha esposa Adriene, pela compreensão de minha "ausência" e pela contínua colaboração, companheirismo, carinho e amor dispensados durante a elaboração deste trabalho.

Ao meu filho Tiago, que me transmitiu coragem e entusiasmo através de seus sorrisos.

Aos meus pais, que proporcionaram minha educação, base de tudo que conquistei durante a minha vida.

Aos meus avós Divina, Odila, Orozimbo, Otalice e Licério, pelo carinho de sempre e por me ensinarem a ganhar e perder no "jogo da vida".

À minha irmã Luciana e meu irmão Tales, que constantemente contribuem para o meu bem-estar.

Aos meus tios Zilton, Zildomar e Mary, pelo incentivo constante à execução deste trabalho.

A todos os pacientes que participaram da pesquisa, colaboradores fundamentais para que os resultados deste trabalho fossem alcançados.

Ao meu amigo Leon Gustavo dos Reis Macedo, pelo companheirismo e hospitalidade.

À Eliane Ferreira dos Santos, Denise Pinheiro Martins, Eunice Fernandes Eustáquio Furbeta, Heres Emerich Pires e André Luiz dos Santos, pelo apoio bibliográfico.

À Profa. Dra. Maria Aparecida Koike Folgueira e Profa. Dra. Mirian Hatsue Honda Federico, pela centrifugação e armazenamento do soro dos sujeitos da pesquisa.

À Mônica Silva Souza, Eunita Farias de Barros, Lígia Aparecida Borges Ramos, Cristiane Regina Rodrigues de Oliveira, Narjara Francisca da Silva, Regina Ezequiel Martins e Silmara Urbano Pessa, pela grande colaboração na coleta de sangue dos pacientes e encaminhamento ao laboratório.

À Cristiane Benedito Carvalho, Rosana Xavier Lia Mazzi, Milca Geane de Lamos Valim e Dra. Vera Aparecida dos Santos, no auxílio ao armazenamento e às análises laboratoriais.

À Dra. Tomoco Watanabe, pela gentileza de execução e acompanhamento dos exames de Medicina Nuclear.

À Sra. Núbia Aparecida Silva Mamede, pelo auxílio prestado para execução dos exames em fins de semana.

Ao meu amigo Dr. Lincoln Pereira de Souza, pelo constante incentivo e "bom encontro", desde os tempos de residência médica.

Aos meus colegas de profissão e amigos Dr. Luciano Farage, Dr. Moacyr Pereira de Vasconcelos, Dr. Luiz Henrique Oliveira Guimarães, Dr. Luiz Oliveira de Freitas e Dr. Mário Augusto Padula de Castro, contribuintes para o sucesso deste trabalho.

À Marildes Baptista dos Reis, Valter Aparecido da Costa, Dr. Adriano Synesio Bresser e Dalton Libanio Ferreira, pela grande prestatividade.

À Sandra Pacheco de Barros e Elizangela Nivardo Dias, pela doçura e atenção dadas às questões burocráticas relacionadas ao meu aperfeiçoamento.

Ao Sr. Vanderlei de Castro Ezequiel e Sra. Sônia Regina Juliani, ambos da Companhia de Processamento de Dados do Estado de São Paulo - PRODESP, pela gentileza de processar eletronicamente as informações dos bancos de dados.

Ao Sr. José Antônio Moral Queiroz (Instituto do Coração - INCOR), pelos serviços prestados na aquisição das informações laboratoriais dos pacientes.

À Dra. Vivian Cody (Hauptman-Woodward Medical Research Institute, Buffalo, NY, EUA), pelos subsídios prestados sobre as estruturas moleculares de T₃, T₄ e amiodarona.

À Sra. Ana Isabel de Castro Lovatto, pela produção das ilustrações desta tese.

À Sra. Suely Campos Cardoso, pelo auxílio de editoração e formatação.

Aos doutores Eduardo Pretell, Jack Ling e Pieter Jooste (*International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorder - ICCIDD*), por concederem informações importantes para este trabalho.

Ao Prof. Dr. Miguel Tanús Jorge, pelas valiosas revisões.

À Profa. Jorcelina Queiroz de Azambuja, pelas valiosas contribuições à formatação, editoração e correções gramaticais desta tese.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES - pelo auxílio financeiro desta pesquisa.

*"Si quis ab aliquo se amari imaginatur, nec se ullam ad id causam
dedisse credit, eundem contra amabit".*

Baruch Spinoza (1632-1677)

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Fredi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus* e descritores com *MeSH - Medical Subject Headings*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
3 REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 Histórico de tireotoxicose pelo excesso de iodo e a composição da amiodarona	9
3.2 Efeitos da amiodarona sobre o sistema endócrino	12
3.3 A influência da ingestão excessiva de iodo nas disfunções tireóideas	16
3.4 Métodos atuais para distinção entre TAA tipos 1 e 2	17
3.5 Tratamento da tireotoxicose associada à amiodarona	22
4 MÉTODOS	25
4.1 Casuística	26
4.2 Estudo ultra-sonográfico	31
4.3 Avaliação laboratorial	39
4.4 Avaliação por Medicina Nuclear	39
4.5 Análise estatística	40
4.6 Ética	43
5 RESULTADOS	44
5.1 Exame ultra-sonográfico do grupo controle (grupo N)	45
5.2 Exame ultra-sonográfico nos pacientes em uso de amiodarona	49
5.3 Exames laboratoriais e evolução terapêutica	55
5.4 Medicina nuclear	57
5.5 Concordâncias intra-observadores e interobservadores	58
5.6 Análise ROC na distinção entre TAA tipos 1 e 2	58
5.7 Análise do índice de Youden para variáveis contínuas	59
5.8 Tratamento e evolução clínica dos pacientes em tireotoxicose	60
6 DISCUSSÃO	62
6.1 Dúplex-Doppler colorido da tireóide em indivíduos normais	63
6.2 Distinção entre os dois tipos de TAA	68
6.3 Captação de iodo radioativo em 24 horas	75
6.4 Influência da amiodarona sobre a vascularização tireóidea	76
6.5 Nomenclatura apropriada	77
6.6 Tratamento e evolução clínica	77
6.7 Abordagem inicial dos pacientes em tireotoxicose	78
6.8 Limitações do presente estudo	80
7 CONCLUSÕES	83
8 ANEXOS	85
9 REFERÊNCIAS	100

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Mapa demonstrando a distribuição mundial de dieta em iodo. (Reproduzido e modificado com permissão de ICCIDD - International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorder³⁶). 3
- Figura 2 - Mapa demonstrando a distribuição de dieta em iodo no Brasil. As mesorregiões foram coloreadas a partir dos dados mais atualizados das referências 39 a 45; sobrepondo-se, portanto, os dados antigos. 4
- Figura 3 - Estruturas moleculares tridimensionais da amiodarona, N-desetilamiodarona, tetraiodotironina (T₄) e triiodotironina (T₃). Com base nos dados de cristalografia descritos por Cody⁷². 13
- Figura 4 - Ilustração esquemática demonstrando os efeitos inibitórios exercidos pela amiodarona sobre a 5'-iodotironina desiodase nos tecidos periféricos (fígado) e na hipófise, aumentando os níveis de T₄ e diminuindo os níveis de T₃, além do efeito antagonista competitivo sobre os receptores de T₃. 14
- Figura 5 - Desenho ilustrativo demonstrando as etapas de formação de interleucina-6, a partir de macrófagos e células foliculares, desencadeadas pela liberação de ATP citoplasmático da célula lesada para o meio extracelular. 20
- Figura 6 - Mapeamento colorido de amplitude adquirido de forma adequada sem compressão (A) e inadequada sob compressão (B), subestimando o padrão de vascularização. 32
- Figura 7 - Interface do programa de computador usado para mensuração semiquantitativa da vascularização do parênquima tireóideo, por meio da densidade de pixels coloridos (DPC). 34
- Figura 8 - Exemplos dos padrões de vascularização do parênquima tireóideo, segundo a classificação proposta por Bogazzi et al.⁵¹. Padrão 0 - vascularização limitada às artérias tireóideas principais periféricas, sem sinal de fluxo no parênquima ou fluxo apenas limitado aos vasos subcapsulares. Padrão I - discreto aumento do sinal colorido das artérias tireóideas periféricas e presença de vascularização do parênquima com distribuição desigual e em pontos focais, ou quando há vascularização no interior de nódulos. Padrão II - evidente aumento da vascularização do parênquima com distribuição desigual e heterogênea, ou quando há proeminente vascularização na periferia de um nódulo. Padrão III - aumento acentuado da vascularização com distribuição difusa e homogênea, incluindo o chamado "inferno tireóideo"¹³⁰, ou quando há um nódulo inteiramente vascularizado. 36
- Figura 9 - Posicionamento do transdutor para avaliação da artéria tireóidea superior no plano sagital oblíquo (A). Dúplex-Doppler colorido na avaliação da artéria tireóidea superior (B). 37
- Figura 10 - Posicionamento do cursor para avaliação do fluxo da artéria tireóidea inferior no plano transversal oblíquo (A). Dúplex-Doppler colorido na avaliação da artéria tireóidea inferior (B). 38

Figura 11 - Ultra-sonografia da tireóide em modo-B no plano transversal, com reconstrução panorâmica, demonstrando bócio volumoso multinodular na paciente número 123, incluída no grupo I.	49
Figura 12 - Estudo ultrasonográfico da tireóide com Doppler colorido da paciente 125, incluída no grupo I, apresentando padrão II de vascularização (A). Mapeamento colorido da tireóide do paciente 131, demonstrando padrão 0 de vascularização (B).	51
Figura 13 - Exemplos ilustrativos de cálculos da densidade de pixéis coloridos (DPC) em mapeamentos coloridos de pacientes dos grupos I e II. A DPC na paciente 126 do grupo I foi de 17,1% (A) e na paciente 133 do grupo II foi de 2,5 % (B).	52
Figura 14 - Ilustração comparativa de valores de dúplex-Doppler colorido na artéria tireóidea inferior em pacientes do grupo I e II. Os índices de impedância ($IR = 0,65$ e $IP = 1,07$) na paciente 117 do grupo I [A] foram semelhantes aos valores ($IR = 0,66$ e $IP = 1,05$) do paciente 137 do grupo II [B]. A velocidade de pico sistólico, entretanto, foi maior na paciente do grupo I (53,4 cm/s) do que no paciente do grupo II (12,5 cm/s).	54
Figura 15 - Imagens ultra-sonográficas ilustrativas de achados típicos em pacientes com tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1. Dúplex-Doppler colorido da paciente 117 demonstrando elevada velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea superior de 78 cm/s, acima do valor de corte calculado, de 30,9 cm/s (A). Doppler colorido de amplitude da mesma paciente, demonstrando padrão subjetivo de vascularização grau III. A densidade média de pixéis coloridos calculada neste lobo foi de 52 % (B).	60
Figura 16 - Imagens ultra-sonográficas típicas da glândula tireóidea em paciente com tireotoxicose associada à amiodarona do tipo 2. Dúplex-Doppler colorido da paciente 133, demonstrando pico de velocidade sistólica na artéria tireóidea superior de 17 cm/s, abaixo do valor de corte calculado, de 30,9 cm/s (A). Doppler colorido de amplitude do parênquima tireóideo da mesma paciente, demonstrando padrão subjetivo de vascularização grau 0. A densidade de pixéis coloridos neste caso foi de 1 % (B).	60
Figura 17 - Dúplex-Doppler colorido demonstrando ramificação da artéria tireóidea superior para estruturas musculares e para a laringe.	66
Figura 18 - Padrões de vascularização de acordo com a classificação modificada proposta no presente estudo.	68
Figura 19 - Desenho esquemático de um paciente com TAA tipo 1, demonstrando numerosos vasos colaterais que resultam em baixa resistência e alta impedância (A). Rede capilar em paciente com TAA tipo 2 com uma rede capilar normal, resultando em alta resistência e baixa impedância (B).	69
Figura 20 - Dúplex-Doppler colorido da artéria tireóidea superior, mais superficial que a artéria tireóidea inferior (A). Doppler colorido da artéria tireóidea inferior, demonstrando ser mais profunda e horizontal (B).	74

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Gráfico de caixas comparando as densidades de pixéis coloridos (DPC) entre os diferentes grupos estudados, com valores percentuais convertidos em escala logarítmica	52
Gráfico 2 - Gráfico de caixas demonstrando a densidade de pixéis coloridos (DPC) nos diversos grupos, de acordo com os padrões de vascularização subjetiva	53
Gráfico 3 - Comparação de médias das velocidades de pico sistólico na artéria tireóidea superior entre os diversos grupos, com valores em cm/s convertidos em escala logarítmica	53
Gráfico 4 - Curvas evolutivas das médias dos níveis hormonais de TSH, T ₃ , T ₄ e T ₄ livre nos grupos I e II, após o início do tratamento para tireotoxíose	57
Gráfico 5 - Curvas ROC das variáveis: densidade de pixéis coloridos (DPC), volume tireóideo (VT), e velocidades de pico sistólico nas artérias tireóideas superior e inferior (VSTS, VSTI), para o diagnóstico de TAA tipo 1	59
Gráfico 6 - Gráficos de probabilidade normal no grupo controle (N) para velocidade de pico sistólico nas artérias tireóideas (VST) e seus respectivos histogramas de distribuição, antes e após a conversão logarítmica	91
Gráfico 7 - Gráficos de probabilidade normal no grupo controle (N) para o índice de pulsatilidade (IP) e seus respectivos histogramas de distribuição, antes e após a conversão logarítmica	92
Gráfico 8 - Gráficos de probabilidade normal no grupo controle (N) para a densidade de pixéis coloridos (DPC) e seus respectivos histogramas de distribuição, antes e após a conversão logarítmica	93

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Valores de referência para exames laboratoriais	39
Quadro 2 - Classificação proposta por Byrt ¹⁵⁵ para interpretação dos valores de coeficientes <i>kappa</i> (κ)	42
Quadro 3 - Classificação modificada proposta para avaliação do grau de vascularização do parênquima tireóideo	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Médias, desvios padrões e percentis das velocidades de pico sistólico e dos índices de impedância nas artérias tireóideas superior e inferior, volume tireóideo e densidade de pixéis coloridos, no grupo N (grupo controle) - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005	46
Tabela 2 - Médias e desvios padrões das velocidades de pico sistólico e dos índices de impedância nas artérias tireóideas superior e inferior, volume tireóideo, densidade de pixéis coloridos, segundo sexo no grupo N (grupo controle) - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005	46
Tabela 3 - Médias e desvios padrões das velocidades de pico sistólico e dos índices de impedância nas artérias tireóideas superior e inferior, volume tireóideo, densidade de pixéis coloridos, segundo faixa etária no grupo N (grupo controle) - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005	47
Tabela 4 - Frequências dos padrões de vascularização na tireóide, em duas observações, realizadas por dois pesquisadores, nos indivíduos do grupo N (grupo controle) - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005	47
Tabela 5 - Médias e desvios padrões das velocidades de pico sistólico e dos índices de impedância nas artérias tireóideas superior e inferior, volume tireóideo e densidade de pixéis coloridos, nos grupos estudados - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005	50
Tabela 6 - Frequência de nódulos, positividade para TRAb e antiperoxidase nos diversos grupos estudados - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005	50
Tabela 7 - Frequências dos padrões de vascularização na tireóide, em todos os grupos estudados, de acordo com a primeira observação do pesquisador 1, utilizando-se a classificação de Bogazzi et al. ⁵¹ - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005	51
Tabela 8 - Médias e desvios padrões dos picos de velocidade sistólica e índices de impedância nas artérias tireóideas superior e inferior, volume tireóideo e densidade de pixéis coloridos, nos grupos I e II com captação de iodo radioativo (¹³¹ I) menores de 3% - HCFMUSP - 2004 a 2005	55
Tabela 9 - Mediana e amplitude nos grupos estudados das análises laboratoriais e da captação de iodo radioativo em 24 horas - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005	56
Tabela 10 - Análises de concordância intra-observadores e interobservadores do grau subjetivo de vascularização em todos os 137 indivíduos incluídos no presente estudo - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005	58
Tabela 11 - Áreas sob a curva ROC, os maiores índices de Youden e os melhores valores de corte para as variáveis: densidade de pixéis coloridos (DPC), volume tireóideo (VT), velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea inferior (VSTI) e velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea superior (VSTS), a fim de distinguir os dois tipos de tireotoxicose associada à amiodarona (TAA)	59

Tabela 12 - Comparativo entre os diversos valores de velocidade de pico sistólico encontrados por diferentes autores em indivíduos saudáveis	64
Tabela 13 - Frequências dos padrões de vascularização na tireóide nos grupos estudados, de acordo com a primeira observação do pesquisador 1, utilizando-se a classificação modificada - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005	72
Tabela 14 - Mediana e amplitude das análises laboratoriais nos grupos estudados, com valores expressos em unidades habituais - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005	94
Tabela 15 - Análise de sensibilidade, especificidade e índice de Youden para diferentes valores de corte da densidade de pixels coloridos (DPC), a partir dos quais seriam sugestivos de tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1	94
Tabela 16 - Análise de sensibilidade, especificidade e índice de Youden para diferentes valores de corte da velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea superior (VSTS), a partir dos quais seriam sugestivos de tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1	95
Tabela 17 - Análise de sensibilidade, especificidade e índice de Youden para diferentes valores de corte da velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea inferior (VSTI), a partir dos quais seriam sugestivos de tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1	95
Tabela 18 - Análise de sensibilidade, especificidade e índice de Youden para diferentes valores de corte do volume tireóideo (VT), a partir dos quais seriam sugestivos de tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1	96
Tabela 19 - Sumário dos resultados do estudo - HCFMUSP - 2004 a 2005	97

LISTA DE ABREVIATURAS

Dr.	doutor
Dra.	doutora
espec.	especificidade
et al.	e outros
p.	página(s)
Prof.	professor
Profa.	professora
sens.	Sensibilidade
Sra.	senhora

LISTA DE SÍMBOLOS

cm/s	centímetro por segundo
cm ³	centímetro cúbico
fmol/L	femtomol (10 ⁻¹⁵ mol) por litro
g	grama
Hz	Hertz
κ	coeficiente <i>kappa</i>
κ_w	coeficiente <i>kappa</i> ponderado (quadrática)
$\ln$	logaritmo natural
mg	miligrama
mm	milímetro
mU/L	miliunidades (10 ⁻³ U) internacionais por litro
nmol/L	nanomol (10 ⁻⁹ mol) por litro
nU/L	nanounidades (10 ⁻⁹ U) internacionais por litro
pmol/L	picomol (10 ⁻¹² mol) por litro
ρ_o	proporção de concordância geral
s	segundo
π	pi, correspondente a 3,14159
<	menor
=	igual a
>	maior que
$\leq$	menor ou igual a
$\geq$	maior ou igual a

LISTA DE SIGLAS

¹³¹ I	iodo radioativo 131
CapPesq	Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CEP-UFU	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia
DPC	densidade(s) de pixels coloridos
EUA	Estados Unidos da América
Grupo A	grupos de eutireóideos que fazem uso de amiodarona
Grupo I	pacientes com tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1
Grupo II	pacientes com tireotoxicose associada à amiodarona tipo 2
Grupo N	grupo de eutireóideos que não fazem uso de amiodarona
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
IC	intervalo de confiança de 95%
ICCIDD	<i>International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorder</i>
IL-6	interleucina-6
INCOR	Instituto do Coração
INRAD	Instituto de Radiologia
IP	índice de pulsatilidade
IR	índice de resistividade
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
PRF	<i>pulse rate frequency</i>
ROC	curva de características operacionais
T ₃	triiodotironina
T ₄	tetraiodotironina ou tiroxina
TAA	tireotoxicose associada à amiodarona
TRAb	<i>TSH receptor antibody</i>
TSH	<i>thyroid stimulating hormone</i> ou tireotropina
VDM	velocidade diastólica mínima
Vm	média de velocidade
VPS	velocidade de pico sistólico
VSTI	velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea inferior
VSTS	velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea superior
VT	volume tireóideo

RESUMO

Macedo TAA. *Distinção entre os tipos 1 e 2 de tireotoxicose associada à amiodarona por meio de dúplex-Doppler colorido*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 115p.

INTRODUÇÃO: A amiodarona pode causar tireotoxicose, principalmente em áreas geográficas onde a ingestão de iodo é insuficiente. Dois tipos distintos de tireotoxicose associada à amiodarona (TAA) podem ser encontrados: A) o tipo 1 – a doença é secundária à sobrecarga de iodo (fenômeno Jod-Basedow), geralmente encontrada em indivíduos com doença tireóidea preexistente, B) o tipo 2 – quando a tireotoxicose deve-se a uma tireoidite destrutiva, com ruptura folicular e liberação do conteúdo folicular. A distinção entre os dois tipos é fundamental para a conduta terapêutica. Este estudo transversal, realizado no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre janeiro de 2004 a março de 2006, objetivou: A) Demonstrar a utilidade da densidade de pixels coloridos (DPC), parâmetro objetivo obtido por meio de programa de computador, na distinção entre os dois tipos de TAA. B) Determinar os melhores critérios objetivos de distinção entre os dois tipos de TAA por meio da ultra-sonografia dúplex-Doppler colorido da tireóide. C) Conhecer o grau de concordância intra-observadores e interobservadores dos padrões subjetivos de vascularização do parênquima tireóideo. **MÉTODOS:** Foram examinadas 158 glândulas tireóideas por meio de dúplex-Doppler colorido. Após passagem pelos critérios de seleção, 134 indivíduos foram divididos em quatro grupos: Grupo N (n = 84), grupo A (n = 30), grupo I (n = 14) e grupo II (n = 9), compostos por indivíduos normais, eutireóideos em uso de amiodarona, pacientes com tireotoxicose tipos 1 e 2, respectivamente. Todos os indivíduos foram submetidos ao estudo dúplex-Doppler colorido da tireóide e testes laboratoriais. Os pacientes em tireotoxicose também realizaram captação de iodo radioativo em 24 horas. **RESULTADOS:** No grupo I, tanto a densidade de pixels coloridos ($DPC = 17,22 \pm 20,81\%$) quanto as velocidades de pico sistólico nas artérias tireóideas superiores ($VSTS = 38,54 \pm 18,62$ cm/s) e inferiores ($VSTI = 35,35 \pm 18,08$ cm/s) foram maiores do que nos demais grupos ($p < 0,05$). As análises de concordância do padrão subjetivo de vascularização do parênquima tireóideo mostraram coeficientes *kappa* ponderado (κ_w) variando de 0,78 a 0,79 para intra-observadores e de 0,83 a 0,86 para interobservadores. **CONCLUSÕES:** A) A DPC tem, isoladamente, boa capacidade para distinguir os dois tipos de TAA. B) Os melhores critérios objetivos na distinção entre TAA tipos 1 e 2 são a DPC e as velocidades de pico sistólico nas artérias tireóideas. C) As análises subjetivas dos padrões de vascularização apresentam boa concordância tanto intra-observadores quanto interobservadores.

Descritores: 1.Tirotoxicose 2.Amiodarona/efeitos adversos 3.Ultra-sonografia Doppler em cores 4.Variações dependentes do observador 5.Glândula tireóide

SUMMARY

Macedo TAA. *Differentiation between types 1 and 2 of amiodarone-associated thyrotoxicosis using color duplex sonography*. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 115p.

INTRODUCTION: Amiodarone can cause thyrotoxicosis, mainly in geographic insufficient iodine intake areas. Two different types of amiodarone-associated thyrotoxicosis can be found: A) type 1 – it occurs in patients with preexistent thyroid disease, such as goiter or autonomous nodule, and the iodine load associated with amiodarone triggers increased synthesis of thyroid hormones (Jod-Basedow phenomenon), B) type 2 - a destructive thyroiditis is found, characterized by follicular rupture and release of its content. In order to treat appropriately, the differentiation between the two types is crucial. This transversal study, carried through at the Institute of Radiology, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo from January 2004 to March 2006, aimed to: A) demonstrate the utility of the color pixel density (CPD), a semiquantitative parameter gotten by means of computer program, in the differentiation between the two types of AAT, B) verify the best objective criteria of distinction between the two types of AAT through the duplex-Doppler sonography of the thyroid, C) investigate the agreement intra and interobservers of the subjective classification of the thyroid vascularization. **METHODS:** thyroid glands of 158 subjects were examined by means of duplex-Doppler sonography. After all the selection criteria, 134 individuals were selected into four groups; group N (n = 84), group A (n = 30), group I (n = 14) and II (n = 9), compounded of normal individuals, euthyroids in use of amiodarone, and patients with thyrotoxicosis types 1 and 2, respectively. All the individuals were submitted to perform the duplex-Doppler sonography of the thyroid and laboratorial tests. Also, the patients with thyrotoxicosis had also carried through 24 hour radioactive iodine uptake. **RESULTS:** In the group I, not only the color pixel density (CPD = $17.22 \pm 20.81\%$) but also the values of systolic peak velocity in the superior and the inferior thyroid arteries (SPVS = 38.54 ± 18.62 cm/s and SPVI = 35.35 ± 18.08 cm/s) were greater than in the other groups ($p < 0.05$). The subjective agreement analysis of the vascularization patterns showed kappa weighted (κ_w) coefficients varying between 0.78 and 0.79 for intra-observer, and 0.83 and 0.86 for interobserver analyses. **CONCLUSIONS:** A) CPD is separately able to distinguish the two types of AAT. B) The best objective criteria in the distinction between AAT types 1 and 2 are the color pixel density CPD and the peak systolic velocity in the thyroid arteries. C) The subjective analyses of the vascularization pattern show good and very good intraobserver and interobserver agreements.

Keywords: 1.Thyrotoxicosis 2.Amiodarone/adverse effects 3.Ultrasonography color Doppler 4.Observer variation 5.Thyroid gland

1 INTRODUÇÃO

A amiodarona é um medicamento rico em iodo prescrita no tratamento de várias arritmias cardíacas¹⁻³, no entanto, pode provocar alterações em diversos órgãos⁴⁻¹². Os efeitos desta medicação sobre a tireóide são complexos e variam de pequenas alterações nos exames laboratoriais a disfunções graves da glândula, que podem levar tanto ao hipotireoidismo quanto à tireotoxicose^{13,14}.

A incidência descrita de tireotoxicose nos pacientes que são tratados com amiodarona é de 1 a 23%¹³ no mundo e de 1,8-12,5%¹⁵⁻¹⁷ no Brasil. A tireotoxicose pode ocorrer após 4 meses a 3 anos de início da terapia ou mesmo depois da sua interrupção¹⁸ e não está relacionada com a dose acumulativa da droga¹⁹. A tireotoxicose associada à amiodarona (TAA) ocorre, mais freqüentemente, em áreas geográficas onde a ingestão de iodo é baixa, enquanto que o hipotireoidismo induzido por amiodarona (HAA) é mais freqüente em áreas, cuja dieta é suficiente em iodo^{18,20-22} (Figuras 1 e 2).

A fibrilação atrial é a arritmia cardíaca mais freqüente²³. Sua prevalência é de 1% na população geral e de 8% em indivíduos acima de 80 anos²⁴⁻²⁷. Como a amiodarona é amplamente utilizada para o tratamento desta arritmia, não se pode ignorar as disfunções tireóideas associadas ao seu uso, especialmente a tireotoxicose em indivíduos idosos. Não bastasse isso, a magnitude do problema em usuários deste medicamento assume importância ainda maior quando o diagnóstico de tireotoxicose é dificultado. Isto porque este antiarrítmico é capaz de atenuar os sintomas de tireotoxicose, não só pela sua ação antiadrenérgica, mas também pelo seu efeito inibidor da conversão de T₄ em T₃^{13,28}.

Entre aqueles pacientes que desenvolvem tireotoxicose, dois tipos distintos podem ser encontrados:

- O tipo 1, caracterizado pela hiperfunção tireóidea secundária à sobrecarga de iodo, efeito este denominado fenômeno Jod-Basedow²⁹. Nestes casos, geralmente há doença tireóidea pregressa (bócio, nódulo autônomo ou doença de Graves latente) e o curso da doença é mais prolongado^{14,29-32}.
- O tipo 2, resultante de uma tireoidite destrutiva³³, secundária a efeito tóxico direto da amiodarona³⁴ que se desenvolve, geralmente, em pacientes com glândulas normais^{21,22,34}. A tireotoxicose neste tipo é decorrente de ruptura dos folículos tireóideos, liberando os hormônios estocados pela glândula para a circulação¹³.

Figura 1 - Mapa demonstrando a distribuição mundial de dieta em iodo*. (Reproduzido e modificado com permissão de ICCIDD - International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorder³⁵).

* Existem áreas esparsas no Brasil com dieta insuficiente em iodo (Figura 2).

A distinção entre os dois tipos de tireotoxicose é essencial no manejo da TAA, pois o tratamento é diferente para cada um^{36,37}. A TAA tipo 1 usualmente responde à terapia com bloqueadores da síntese de hormônios tireóideos, enquanto que a TAA tipo 2 deve ser tratada com altas doses de corticosteróides, a fim de conter o processo inflamatório^{22,36,38}.

Figura 2 - Mapa demonstrando a distribuição de dieta em iodo no Brasil. As mesorregiões foram coloreadas a partir dos dados mais atualizados das referências 39 a 45; sobrepondo-se, portanto, os dados antigos.

A possibilidade de distinção entre os dois tipos de TAA pela ultrasonografia com dúplex-Doppler colorido, se possível, seria útil, pois o método é de baixo custo, não utiliza radiação ionizante, não é invasivo,

possui relativa disponibilidade e pode quantificar e qualificar a vascularização da tireóide⁴⁶⁻⁵⁰.

Estudos prévios sobre a distinção entre os dois tipos de TAA, por meio da ultra-sonografia com Doppler colorido, utilizaram apenas critérios subjetivos do grau de vascularização, desconsiderando a reprodutibilidade intra-observador e interobservadores, e a análise objetiva⁵¹⁻⁵⁴. Assim, torna-se importante não só demonstrar a possibilidade de distinção entre os dois tipos de TAA por meio de método objetivo, mas também avaliar a reprodutibilidade da análise subjetiva intra-observador e interobservadores.

2 OBJETIVOS

O presente estudo pretende:

- A) Demonstrar a utilidade da densidade de pixéis coloridos (DPC), parâmetro semiquantitativo obtido por meio de programa de computador, na distinção entre os dois tipos de TAA.
- B) Determinar os melhores critérios objetivos de distinção entre os dois tipos de TAA por meio da ultra-sonografia dúplex-Doppler colorido da tireóide.
- C) Conhecer o grau de concordância intra-observadores e interobservadores dos padrões subjetivos de vascularização do parênquima tireóideo, propostos por Bogazzi et al.⁵¹.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Histórico de tireotoxicose pelo excesso de iodo e a composição da amiodarona	9
3.2 Efeitos da amiodarona sobre o sistema endócrino	12
3.2.1 Inibição da 5'-iodotironina desiodase	14
3.2.2 Antagonismo competitivo de T ₃ em células pituitárias	15
3.2.3 Antagonismo competitivo do receptor de hormônio tireóideo	15
3.2.4 Diminuição de receptores de catecolaminas	15
3.3 A influência da ingestão excessiva de iodo nas disfunções tireóideas	16
3.4 Métodos atuais para distinção entre TAA tipos 1 e 2	17
3.4.1 Exame clínico	17
3.4.2 Evolução clínico-terapêutica	18
3.4.3 Dosagem de interleucina-6	19
3.4.4 Medicina nuclear	20
3.4.5 Doppler colorido	21
3.5 Tratamento da tireotoxicose associada à amiodarona	22

3.1 Histórico de tireotoxicose pelo excesso de iodo e a composição da amiodarona

A ocorrência de tireotoxicose depois da administração de iodo foi primeiramente descrita por Coindet⁵⁵, em 1821. Este autor, pioneiro no tratamento de bócios carenciais, descreveu o aparecimento de sinais e sintomas de tireotoxicose na população tratada com iodo. Muitos anos depois, já no século XX, aventou-se que a hipótese para esta tireotoxicose era a repentina sobrecarga de iodo em indivíduos com anormalidades da tireóide, por meio do fornecimento de substrato para a produção de hormônios tireóideos (fenômeno Jod-Basedow)²⁹.

A amiodarona, um derivado dos benzofuranos inicialmente descrita na década de 60⁵⁶, é uma droga que contém dois átomos de iodo em sua estrutura química, os quais representam 37,2% do peso molecular do composto⁵⁶. Sabe-se que 10% das moléculas de amiodarona são "desiodadas" para a forma inorgânica livre no organismo humano¹³. Portanto, um usuário de amiodarona tomando doses habituais, entre 200 e 600 mg/dia, aumenta em sua corrente sanguínea 7,4 a 22,3 mg de iodo inorgânico por dia, quantidade no mínimo 49 vezes maior do que a recomendada, que é de 0,15 mg/ dia⁵⁷.

Após o uso rotineiro deste medicamento, iniciaram-se os relatos de tireotoxicose associada à amiodarona (TAA), em 1973⁵⁸. Como a amiodarona é rica em iodo, acreditava-se que a tireotoxicose era ocasionada pelo fenômeno Jod-Basedow em pacientes com anormalidades da tireóide preexistentes⁵⁸.

Entretanto, a partir da década de 80, alguns estudos descreveram o aparecimento de tireotoxicose em usuários de amiodarona com glândulas tireóideas normais. Nestes pacientes, o mecanismo da disfunção era decorrente de uma tireoidite, que causava ruptura folicular e liberação dos hormônios tireóideos para a corrente sangüínea^{33,59-62}.

Distinguiu-se, assim, dois tipos de tireotoxicose associada à amiodarona^{32,38}. A TAA do tipo 1 estaria relacionada a uma hiperfunção glandular, secundária ao fenômeno Jod-Basedow, e a do tipo 2 seria causada por uma destruição dos folículos tireóideos por um processo inflamatório (tireoidite) e conseqüente liberação de hormônios tireóideos estocados para a corrente sangüínea^{32,38}. A distinção entre estes dois tipos poderia ser fácil através do exame de captação de iodo radioativo (¹³¹I), se não houvesse uma enorme quantidade de iodo no organismo provindo da amiodarona, capaz de inibir competitivamente a captação do radiofármaco^{14,63,64}.

Surgiram, então, estudos com o objetivo de testar métodos diagnósticos que possibilitassem, de modo confiável, distinguir os dois tipos de TAA^{32,51-53,65}. Bartalena et al.³² demonstraram que a dosagem de interleucina-6 (IL-6) seria útil nessa distinção. Estes autores verificaram que 87% dos pacientes com TAA tipo 2 tinham concentrações aumentadas de IL-6, enquanto que no grupo de pacientes com TAA tipo 1, estes aumentos foram verificados em apenas 17%. Estudos posteriores, no entanto, não conseguiram reproduzir estes resultados^{51,53}.

Pearce et al.⁶⁵ testaram a utilidade de outro marcador de processo inflamatório agudo, a proteína C reativa. Estes autores verificaram que os pacientes com TAA tipos 1 e 2 apresentaram aumento anormal da proteína C reativa em 19% e 12%, respectivamente; não sendo esta diferença estatisticamente significativa.

Roti et al.³³ afirmaram ser possível distinguir os dois tipos de TAA por meio da punção aspirativa por agulha fina, na qual os pacientes com o tipo 2 teriam achados citológicos consistentes com tireoidite. O estudo destes autores, entretanto, não foi controlado e continha apenas três análises citológicas. Acerca desta modalidade, nenhum outro trabalho, ao nosso conhecimento, demonstrou boa eficácia diagnóstica para distinguir os dois tipos de TAA.

Pioneiramente, Bogazzi et al.⁵¹, em 1997, demonstraram que a ultrasonografia da tireóide com Doppler colorido auxiliaria na distinção entre os dois tipos de TAA, por meio da demonstração de presença ou ausência de fluxo no interior do parênquima tireóideo. Estes autores verificaram que houve aumento da vascularização do parênquima tireóideo em todos os 11 casos de pacientes com TAA tipo 1 e que em nenhum dos 16 casos de TAA tipo 2 havia fluxo vascular tireóideo. Algumas críticas, no entanto, são aventadas para este estudo, tais como:

- 1) A classificação dos padrões de vascularização do parênquima tireóideo foi apenas subjetiva, com base na observação direta do mapeamento com Doppler colorido, não sendo considerados os valores dos

índices de impedância dos vasos, tampouco a velocidade de pico sistólico ou a variação de frequências.

2) A subjetividade das avaliações nos casos intermediários de vascularização foi limitante para a eficácia do método. Eaton et al.⁵³, por exemplo, em estudo no qual se utilizou classificação subjetiva similar à de Bogazzi et al.⁵¹, encontraram 20% de casos em que não foi possível a distinção entre os tipos 1 e 2.

3) O Doppler de amplitude não foi utilizado, apesar de ser superior ao Doppler convencional, especialmente, em situações quando os vasos são de pequeno calibre e/ou a velocidade do fluxo sanguíneo é baixa⁶⁶⁻⁶⁸.

4) Os resultados encontrados por estes autores possuem valores impressionantemente muito altos, e de certa forma, podem ser decorrentes da análise subjetiva e não cega dos casos.

5) O teste "padrão-ouro" não foi claramente definido, o que torna os seus resultados questionáveis.

Apesar de todas estas críticas, este estudo foi um ponto de partida para o melhor entendimento da fisiopatologia da TAA, e inclusive, possibilitou inferir possibilidades diagnósticas e nortear condutas terapêuticas.

3.2 Efeitos da amiodarona sobre o sistema endócrino

Algumas mudanças podem ser detectadas no perfil de hormônios tireóideos em indivíduos que tomam amiodarona, não constituindo, entretanto, tireotoxicose⁶⁹. Postula-se que estes efeitos sejam explicados

pela similaridade das estruturas moleculares espaciais da amiodarona, N-desetilamiodarona, T₃ e T₄, especialmente pelo anel interno diiodofenil, onde provavelmente a molécula do hormônio tireóideo liga-se ao receptor^{70,71} (Figura 3).

Figura 3 - Estruturas moleculares tridimensionais da amiodarona, N-desetilamiodarona, tetraiodotironina (T₄) e triiodotironina (T₃). Com base nos dados de cristalografia descritos por Cody⁷¹.

Os efeitos sobre o sistema endócrino podem ser classificados em agudos e crônicos³¹, e os mecanismos pelos quais modificam o perfil hormonal tireóideo estão enumerados a seguir:

3.2.1 Inibição da 5'-iodotironina desiodase

O principal efeito bioquímico da amiodarona é a inibição da 5'-iodotironina desiodase tanto a do tipo 1, localizada nos tecidos periféricos, quanto a do tipo 2, encontrada na hipófise⁷²⁻⁷⁵. Esta inibição diminui a conversão de T_4 em T_3 , proporcionando redução da concentração de T_3 e aumento dos níveis de T_4 , T_4 livre e T_3 reverso^{69,75-78}(Figura 4).

Figura 4 - Ilustração esquemática demonstrando os efeitos inibitórios exercidos pela amiodarona sobre a 5'-iodotironina desiodase nos tecidos periféricos (fígado) e na hipófise, aumentando os níveis de T_4 e diminuindo os níveis de T_3 , além do efeito antagonista competitivo sobre os receptores de T_3 .

3.2.2 Antagonismo competitivo de T₃ em células pituitárias

Além da queda dos níveis de T₃ intrapituitários, ocasionada pela inibição da 5'-iodotironina desidase tipo 2, a amiodarona também age como um antagonista competitivo de T₃ em células pituitárias⁷⁰, estimulando a liberação de TSH^{79,80}. Esta elevação dos níveis circulantes de TSH e a diminuição da conversão de T₄ em T₃ são responsáveis pelo aumento dos níveis de T₄ séricos⁸¹ (Figura 4).

3.2.3 Antagonismo competitivo do receptor de hormônio tireóideo

A amiodarona também antagoniza os efeitos dos hormônios tireóideos por ligar-se ao receptor de hormônio tireóideo⁸²⁻⁸⁵ (Figura 4). Este antagonismo competitivo da droga, entretanto, não interfere nas dosagens por imunoensaio dos hormônios tireóideos⁸⁶.

3.2.4 Diminuição de receptores de catecolaminas

Além destes efeitos no perfil dos hormônios tireóideos, a amiodarona diminui o número de receptores de catecolaminas e atenua a resposta do T₃ sobre os receptores β -adrenérgicos⁸⁷⁻⁸⁹. Estas ações minimizam os efeitos de uma possível tireotoxicose ou contribuem para uma condição de hipotireoidismo⁸⁷⁻⁸⁹.

3.3 A influência da ingestão excessiva de iodo nas disfunções tireóideas

Como já relatado anteriormente, a administração de iodo em altas doses pode provocar hipertireoidismo em pacientes com bócio nodular, principalmente em regiões com carência de iodo na dieta⁹⁰. Os motivos pelos quais há menor incidência da tireotoxicose em regiões com dieta suficiente em iodo ainda não são completamente entendidos³⁷. Talvez, a ingestão adequada de iodo tornaria a tireóide mais apta a controlar uma súbita e excessiva ingestão de iodo, por meio de um mecanismo auto-regulatório³⁷. Desse modo, uma concentração aumentada de iodo inorgânico poderia bloquear a captação de iodo pela tireóide e, temporariamente, interromper a síntese de hormônio tireóideo (efeito Wolff-Chaikoff)^{37,91}. Apesar de estar fora do escopo desta tese, este efeito explicaria, em parte, a patogênese do hipotireoidismo associado à amiodarona^{14,20,31}.

Tanto o iodo quanto a amiodarona são considerados indutores de doenças auto-imunes da tireóide⁹². Estudos em animais com predisposição auto-imune mostram que a alta ingestão de iodo induz a glândula à tireoidite⁹³⁻⁹⁵. Alguns estudos epidemiológicos demonstram que o aparecimento de auto-anticorpos antitireóideos está associado à suplementação de iodo na dieta em regiões com ingestão deficiente de iodo⁹⁶⁻⁹⁹.

Acerca disto, vários mecanismos foram sugeridos para a indução de auto-imunidade contra a tireóide pelo excesso de iodo, como por exemplo: 1) a iodinação da tireoglobulina pode aumentar sua capacidade imunogênica por alterar a sua estrutura estereoquímica e levar a uma perda e/ou surgimento de epítomos. Esta mudança em epítomos estimularia o reconhecimento da tireoglobulina pela célula apresentadora de antígeno (CAA) e aumentaria a afinidade do receptor de antígeno do linfócito T (TCR) pela tireoglobulina, o que ativaria linfócitos específicos⁹². 2) A peroxidase pode oxidar o excesso de iodeto, levando à formação de radicais livres⁹³, capazes de provocar danos à membrana das células tireóideas^{100,101}. 3) O iodo excessivo, também, pode estimular a atividade da mieloperoxidase, além de aumentar o número de linfócitos e a produção de imunoglobulinas^{92,102}.

3.4 Métodos atuais para distinção entre TAA tipos 1 e 2

Atualmente, existem vários métodos para a distinção entre os tipos 1 e 2 de TAA, enumerados abaixo:

3.4.1 Exame clínico

O exame clínico pode revelar um bócio nodular e, em alguns casos sinais específicos de doença de Graves (ex. exoftalmia), os quais indicam TAA tipo 1, enquanto que tireóide dolorosa ou impalpável sugere TAA tipo 2⁵³.

Entretanto, a distinção entre os dois tipos de TAA dificilmente é feita com base apenas nestes critérios, sendo o diagnóstico clínico de tireotoxicose muitas vezes prejudicado. Isto ocorre porque a amiodarona pode mascarar os sintomas de tireotoxicose devido à sua ação antiadrenérgica e ao seu efeito inibidor da conversão de T_4 em T_3 ⁸⁷⁻⁸⁹. Assim, muitos pacientes em uso de amiodarona não demonstram taquicardia, palpitações, perda de peso, calor excessivo ou outros sinais e sintomas de tireotoxicose^{13,28}.

3.4.2 Evolução clínico-terapêutica

O período de recuperação de pacientes com TAA tipo 1 é geralmente prolongado, podendo persistir por até sete meses¹⁰³, mesmo após a interrupção da droga. Isto deve-se ao longo tempo de meia-vida da amiodarona, de 26 a 107 dias¹⁰⁴. Infere-se que este tempo seja prolongado porque a droga é lipofílica e demora a ser eliminada pelos tecidos adiposos¹⁰⁵.

Ao contrário da TAA tipo 1, a cura da tireotoxicose tipo 2 após interrupção do uso de amiodarona é mais rápida e pode até mesmo ocorrer espontaneamente¹⁴. Apesar desta evolução mais favorável, alguns pacientes com TAA tipo 2, após remissão da tireotoxicose, podem desenvolver hipotireoidismo tardio e permanente^{33,61,105-110}.

3.4.3 Dosagem de interleucina-6

A amiodarona é capaz de estimular as células tireóideas a produzirem interleucina-6 (IL-6)¹¹¹. Postula-se que esta citocina desempenhe um papel na indução de processos destrutivos da tireóide, ativando células T e B a produzirem anticorpos que podem lesar tecidos adjacentes^{112,113}.

Os mecanismos de formação de IL-6 pelas células tireóideas na tireotoxicose do tipo 2, descritos abaixo, são complexos. Na presença da lesão tóxica causada pela amiodarona (ou por outras drogas), concentrações micromolares de trifosfato de adenosina (ATP) são liberadas para o meio extracelular¹¹⁴. Na vigência deste fenômeno, uma série de reações em cascata pode ocorrer levando a uma seqüência de respostas do sistema imunológico, enumeradas a seguir: 1) monócitos atravessam a barreira endotelial e infiltram no tecido lesado, atraídos pelo fator estimulador de colônias de granulócitos (M-CSF)^{115,116}, fibroblastos¹¹⁶, células endoteliais e pelo ATP liberado das células lesadas¹¹⁷; 2) o M-CSF induz a diferenciação de monócitos à macrófagos; 3) o ATP promove a transcrição e liberação de IL-6 pelos macrófagos; 4) a IL-6 liberada pelos macrófagos, células foliculares e fibroblastos¹¹⁶ promove maior maturação de macrófagos¹¹⁸ por hipersensibilizar a expressão do receptor M-CSF¹¹⁶ e estimula a diferenciação terminal de linfócitos T e B^{112,113,119} (Figura 5).

A dosagem sérica de IL-6 pode ter valor na distinção entre as formas de TAA. Acredita-se que a concentração sérica de IL-6 está aumentada no tipo 2 e normal ou minimamente aumentada no tipo 1, pelo menos em países onde a dieta é deficiente em iodo^{32,38,113}. Todavia, a dosagem da IL-6

possui algumas limitações, tais como: 1) é um exame oneroso; 2) não há padronização dos preparados comercialmente disponíveis para as análises laboratoriais; 3) sua eficácia diagnóstica ainda não foi comprovada em países onde a dieta é suficiente em iodo¹²⁰.

Figura 5 - Desenho ilustrativo demonstrando as etapas de formação de interleucina-6, a partir de macrófagos e células foliculares, desencadeadas pela liberação de ATP citoplasmático da célula lesada para o meio extracelular (os mecanismos estão descritos no texto).

3.4.4 Medicina nuclear

A captação de iodo radioativo (^{131}I) em 24 horas está invariavelmente baixa ($\leq 3\%$) no tipo 2, enquanto pode estar baixa, normal ou aumentada no tipo 1^{36,64}. Isto ocorre porque apesar da aversez do tecido tireóideo pelo iodo no tipo 1, a avaliação da captação de ^{131}I pode estar suprimida pela alta quantidade de iodo circulante¹²¹.

3.4.5 Doppler colorido

Como comentado anteriormente, a ultra-sonografia da tireóide com Doppler colorido auxilia na distinção entre os dois tipos de TAA, por meio da demonstração de presença ou ausência de fluxo no interior do parênquima tireóideo. Na TAA tipo 1, de forma similar à doença de Graves, os indivíduos afetados teriam aumento da vascularização da glândula, além do bócio^{51,52}.

O desenvolvimento de bócio presente na TAA tipo 1 está correlacionado a mudanças na estrutura microvascular¹²²⁻¹²⁵, que compreendem dilatação^{126,127}, fusão de capilares¹²⁸, e posteriormente, proliferação de células endoteliais^{123,124}.

A vascularização do parênquima tireóideo é principalmente dependente da ativação do receptor de TSH, através da sua estimulação por TSH ou TRAb^{48,129}. Em estudos anteriores, foi demonstrado que TSH e TRAb podem estimular a neoangiogênese^{48,130,131}. Esta formação de novos vasos pode ser mediada pela expressão aumentada de fatores de crescimento vasculares, liberados pelas células foliculares¹³¹⁻¹³³, que agem estimulando a proliferação das células endoteliais^{48,130,131}. Ao contrário dos efeitos do TSH e TRAb, o aumento nos níveis séricos de T₃ e T₄ não estimulam a neoangiogênese^{48,134,135}. Isto porque, apesar das células endoteliais conterem receptores de hormônios tireóideos, elas não produzem endotelina em resposta à estimulação pelo hormônio tireóideo¹³⁶.

Ainda sobre o aumento de vascularização em indivíduos com TAA do tipo 1, a expressão do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é raramente detectada em células foliculares de glândulas normais, mas é freqüentemente encontrada nas células tireóideas de indivíduos com bócio¹³⁷ e doença de Graves^{131,137}, condições estas associadas à TAA tipo 1.

3.5 Tratamento da tireotoxicose associada à amiodarona

Em todos os pacientes com TAA, a interrupção do uso de amiodarona é recomendada, se possível. Os pacientes com TAA tipo 1 são, habitualmente, tratados com altas doses de tionamidas. Estas incluiriam o metimazol, em doses de 40 a 80 mg por dia, ou propiltiouracil, com doses de 400 a 800 mg por dia. As dosagens maiores do que as habituais são necessárias por causa da grande quantidade de iodo armazenado na tireóide, que antagoniza o efeito inibitório destas drogas antitireóideas. Deve-se, entretanto, ser cuidadoso nesta terapêutica, pois algumas reações adversas, do metimazol, e possivelmente do propiltiouracil, incluindo agranulocitose, são provavelmente dependente da dose¹³⁸. Como já comentado, o tratamento para TAA tipo 1 pode ser demorado, porque a amiodarona tem um longo tempo de meia-vida¹⁰⁴.

Em pacientes que não respondem à terapia com drogas antitireóideas depois de dois a três meses de tratamento, o perclorato de potássio tem sido uma terapia adjunta útil. O perclorato é um inibidor da captação de iodo intratireóideo, e desse modo, reduz os estoques de iodo intratireóideo.

Entretanto, o perclorato de potássio é muito tóxico e pode causar agranulocitose e anemia aplástica¹³⁹.

Infelizmente, a ablação com iodo radioativo raramente pode ser realizada em pacientes com TAA tipo 1, uma vez que a captação de iodo é muito baixa, devido ao alto nível circulante de iodo inorgânico provindo da amiodarona³¹. A ablação pode, no entanto, ser feita quando o paciente esteve em TAA tipo 1, interrompeu a amiodarona, abaixou os níveis de iodo circulantes, e necessita da re-introdução deste antiarrítmico por recorrências^{31,38}.

Para os pacientes com TAA tipo 2, a prednisona é considerada o tratamento de escolha, embora não existam ensaios clínicos controlados e prospectivos³¹. Os corticosteróides contêm a destruição folicular, atuam como estabilizadores da membrana celular¹⁴⁰ e diminuem a produção de IL-6, por meio da inibição indireta do gene que expressa esta citocina¹⁴¹⁻¹⁴³. A dose de prednisona preconizada é de 40 a 60 mg por dia, e geralmente, há rápida melhora da função tireóidea dos pacientes, freqüentemente, em menos de uma semana³¹. O tratamento com prednisona deve ser mantido em níveis altos por um a dois meses porque exacerbações de tireotoxicose podem ocorrer se a droga for retirada rapidamente³⁸.

Alguns casos de TAA parecem responder apenas à terapêutica feita com duas drogas, tionamidas e corticosteróides³¹, e são considerados como formas mistas da doença. Geralmente, estas formas são identificadas após alguns meses de tratamento não responsivo¹²⁰

Em casos de persistência de tireotoxicose, mesmo após a interrupção do uso de amiodarona e a terapêutica dupla (prednisona e tionamidas), algumas outras opções de tratamento podem ser aventadas, tais como: lítio¹⁴⁴, plasmaferese^{145,146} e tireodectomia^{147,148}. Estes casos persistentes, todavia, são incomuns.

4 MÉTODOS

4.1	Casuística	26
4.1.1	Sujeitos do grupo controle (grupo N)	26
4.1.2	Sujeitos eutireóideos em uso de amiodarona (grupo A)	27
4.1.3	Sujeitos com tireotoxicose em uso de amiodarona	28
4.1.4	Crítérios de exclusão para todos os grupos	30
4.2	Estudo ultra-sonográfico	31
4.2.1	Modo-B	32
4.2.2	Doppler colorido	33
	a) Avaliação objetiva	34
	b) Avaliação subjetiva	35
4.2.3	Doppler pulsado	37
4.3	Avaliação laboratorial	39
4.4	Avaliação por Medicina Nuclear	39
4.5	Análise estatística	40
4.5.1	Cálculo do tamanho da amostra	40
4.5.2	Tipo de distribuição	40
4.5.3	Testes estatísticos	40
4.5.4	Coeficientes de concordância intra-observadores e interobservadores	41
4.5.5	Análise da curva de características operacionais - ROC	42
4.6	Ética	43

4.1 Casuística

Foram selecionados 1037 usuários de amiodarona a partir de um banco de dados eletrônico, obtido no Instituto do Coração (INCOR) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de março de 2004 a agosto de 2005. Este banco continha informações sobre a identificação, a dosagem de TSH e hormônios tireóideos, e a dispensação de amiodarona pela Farmácia do INCOR-HCFMUSP. Dentre os pacientes selecionados em uso de amiodarona, 661 eram eutireóideos, 342 hipotireóideos e 34 em tireotoxicose. Os indivíduos hipotireóideos não foram considerados no presente estudo.

Os voluntários eutireóideos do grupo controle, composto por 105 indivíduos, eram provenientes de uma comunidade religiosa e de um grupo de funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

A seguir, a caracterização dos grupos estudados:

4.1.1 Sujeitos do grupo controle (grupo N)

Dos 105 voluntários estudados, 84 indivíduos (54 mulheres e 30 homens) preencheram os critérios de inclusão. A idade variou entre 20 e 69 anos (média de idade $41,6 \pm 13,0$ anos). Os critérios de inclusão para este grupo foram: níveis normais de TSH, T_3 , T_4 , T_4 livre,

antiperoxidase e TRAb (ver os valores normais de referência no Quadro 1, p. 39).

A respeito dos exames ultra-sonográficos, dos 84 indivíduos incluídos no grupo N, 48 foram examinados no INRAD-HCFMUSP e os 36 restantes no Setor de Ultra-sonografia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCU), em aparelho de igual marca, modelo e fabricação, utilizando-se os mesmos protocolos.

4.1.2 Sujeitos eutireóideos em uso de amiodarona (grupo A)

Dentre os 661 indivíduos eutireóideos encontrados no banco de dados, foram sorteados, aleatoriamente, 30 para compor este grupo; todos foram encontrados, aceitaram e foram incluídos na pesquisa. A idade destas pessoas (17 homens e 13 mulheres) variou de 50 a 80 anos (média de idade de $64,0 \pm 8,0$ anos).

Os critérios de inclusão para este grupo foram: 1) uso de amiodarona há pelo menos 30 dias, em qualquer dosagem; 2) níveis séricos normais de TSH, T_3 e T_4 (ver os valores normais de referência no Quadro 1, p. 39).

Com relação à duração do uso de amiodarona, esta variou de 0,5 a 7 anos ($3,6 \pm 1,9$ anos), a média da dose diária foi de 214 mg e a dose acumulada variou entre 3,1 e 170,8 g ($25,4 \pm 29,6$ g). A medicação foi indicada, principalmente, devido à fibrilação atrial (53%) e às extra-sístoles ventriculares (23%).

4.1.3 Sujeitos com tireotoxicose em uso de amiodarona

Dentre os 34 pacientes em tireotoxicose obtidos pelo banco de dados, 11 não foram encontrados, e a idade dos outros 23 indivíduos em tireotoxicose (9 homens e 14 mulheres) variou de 27 a 88 anos (média de idade $61,9 \pm 14,9$ anos). O medicamento foi indicado, nestes casos, devido a vários tipos de arritmias, sendo as mais freqüentes a fibrilação atrial (52%) e as extra-sístoles ventriculares (39%). Antes de iniciar o uso de amiodarona, 17 pacientes tinham realizado dosagem de TSH, cujos resultados estavam dentro dos valores normais. Além disso, nenhum paciente tinha sintomas de tireotoxicose antes do uso da droga.

Com relação ao uso da amiodarona, esta variou de 4 meses a 8 anos ($2,7 \pm 1,7$ anos), a média da dose diária foi de 204 mg e a dose acumulada variou de 1,5 a 48,8 g ($16,5 \pm 10,2$ g).

Ressalta-se também que, após os exames iniciais, os pacientes foram acompanhados prospectivamente por meio de ultra-sonografia com Doppler colorido e dosagem de TSH, T_3 , T_4 e T_4 livre, a cada dois meses até a normalização hormonal e, após 6 a 8 meses de normalização dos hormônios.

Os critérios de inclusão, para este grupo de pacientes, foram: 1) uso de amiodarona há pelo menos 30 dias em qualquer dosagem; 2) níveis séricos de TSH menores de 0,3 mU/L; 3) dosagem sérica de T_3 maior que 2,3 nmol/L ou de T_4 maior que 166 nmol/L (Quadro 1, p. 39).

Todos os pacientes em tireotoxicose atenderam aos critérios de inclusão e exclusão e foram subdivididos em dois grupos: 1) grupo I, que

continha 14 indivíduos, sendo 3 homens e 11 mulheres, com idade entre 36 a 88 anos (média $66,3 \pm 12,4$ anos); 2) grupo II, que continha 9 pessoas, 6 homens e 3 mulheres, com idade entre 27 e 75 anos (média $55,0 \pm 15,8$ anos).

♦ Critérios de inclusão no grupo I

Foram considerados indivíduos com tireotoxicose associada à amiodarona (TAA) tipo 1 aqueles que apresentavam:

- 1) captação de iodo radiativo (^{131}I) em 24 horas maior que 3%, e/ou;
- 2) nódulo hiperfuncionante, e/ou;
- 3) tratamento prolongado para tireotoxicose maior que 3 meses, apesar da terapêutica com tionamidas* e/ou prednisona[†].

♦ Critérios de exclusão no grupo I

- 1) níveis de interleucina-6 maiores de $250 \text{ fmol/L}^{\ddagger}$, desde que a captação de ^{131}I em 24 horas fosse menor ou igual a 3%, e/ou;
- 2) hipotireoidismo persistente após o período de terapêutica.

* Os pacientes foram tratados com tionamidas, preferencialmente com metimazol (40 a 60 mg/dia), quando: A) a captação de iodo radioativo em 24 horas da tireóide fosse maior que 3%, e/ou; B) havia nódulo tireóideo hiperfuncionante, e/ou; C) o volume tireóideo fosse maior do que 18 cm^3 para mulheres e 25 cm^3 para homens (estes valores correspondem à média mais três desvios padrões em população com dieta suficiente em iodo¹⁴⁹), e/ou; D) havia doença tireóidea preexistente.

† O tratamento com prednisona (40 a 60 mg/dia) era feito quando o paciente apresentasse ultra-sonografia normal da tireóide e tivesse captação de iodo radioativo (^{131}I) em 24 horas $\leq 3\%$.

‡ Valor de corte utilizado por Bartalena et al.³² para distinção entre os dois tipos de TAA.

♦ Critérios de inclusão no grupo II

Foram considerados indivíduos com TAA tipo 2 aqueles que apresentavam:

1) níveis de interleucina-6 maiores de 250 fmol/L, desde que a captação de ^{131}I em 24 horas fosse menor ou igual a 3%, e/ou;

2) hipotireoidismo que persistia após o tratamento da tireotoxicose, e/ou;

3) melhora em tempo menor de 3 meses com o uso exclusivo de prednisona[§].

♦ Critérios de exclusão no grupo II

Não foram considerados indivíduos com TAA tipo 2 aqueles que apresentavam:

1) captação de ^{131}I em 24 horas maior que 3%; ou

2) tratamento prolongado para tireotoxicose maior que 3 meses, apesar da terapêutica com prednisona.

4.1.4 Critérios de exclusão para todos os grupos

Os critérios de exclusão usados em todos os grupos foram: 1) menores de 20 anos; 2) gravidez; 3) parto ocorrido há menos de 12 meses; 4) uso de hormônio tireóideo, interferon- α , interleucina-2 ou lítio; 5) tireoidectomia total

§ O uso concomitante de prednisona e tiamida foi reservado a 2 pacientes que se hospitalizaram devido à má condição clínica e tireotoxicose grave.

ou parcial; 6) biópsia ou trauma tireóideo; 7) agenesia ou hipoplasia da glândula tireóide.

4.2 Estudo ultra-sonográfico

a) Equipamento

Os exames foram realizados em dois aparelhos modelo HDI 5000™ da marca ATL/Philips® (Bothell, Washington, EUA), fabricado no ano de 2000, com o uso de sonda linear multifrequencial de 5-12 MHz. Um dos aparelhos estava instalado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e o outro no INRAD-HCFMUSP. Com o objetivo de mensurar a tireóide nos casos de bócios volumosos, foi utilizado o recurso de reconstrução panorâmica e/ou sonda convexa de 2-5 MHz.

b) Técnica de exame

As imagens ultra-sonográficas das glândulas tireóideas dos pacientes desta pesquisa foram obtidas em modo-B, Doppler colorido de amplitude e Doppler pulsado e a documentação foi feita em meio digital, com a gravação dos arquivos em discos ópticos no formato "Data Exchange File Format - DEFF" (.CRI).

O estudo ultra-sonográfico foi realizado com o paciente em decúbito dorsal com coxim sob os ombros e o pescoço em hiperextensão. O transdutor foi levemente apoiado sobre a pele, sem compressão, a fim de não subestimar o padrão de vascularização (Figura 6).

Figura 6 - Mapeamento colorido de amplitude adquirido de forma adequada sem compressão (A) e inadequada sob compressão (B), subestimando o padrão de vascularização.

Para anuência adequada do protocolo de realização dos estudos dúplex-Doppler colorido, vinte exames de voluntários, não participantes da pesquisa, foram realizados juntamente com a orientadora (MCC).

4.2.1 Modo-B

O protocolo específico de tireóide foi utilizado com os seguintes parâmetros:

Map 3;

Persistst Low;

2D Opt: Res;

Dynamic Rage: 90.

As duas variáveis analisadas ao modo-B foram: 1) presença de nódulos; 2) volume tireóideo. Nesta pesquisa, o volume foi obtido por meio das medidas máximas nos eixos longitudinal (L), ântero-posterior (AP) e transversal (T) dos dois lobos e do istmo. Para o cálculo do volume (VT), foi utilizado o coeficiente de correção da elipse ($VT = L \times AP \times T \times \pi/6$). Os

volumes dos lobos e do istmo foram somados para obtenção do volume glandular total.

4.2.2 Doppler colorido

O parênquima tireóideo foi examinado com Doppler colorido de amplitude, após estudo em modo-B. Para minimizar os artefatos, a fase do estudo Doppler foi obtida após solicitação de rápida apnéia e interrupção da deglutição de saliva. Quanto ao protocolo específico de tireóide para mapeamento colorido de amplitude, este foi utilizado com os seguintes parâmetros:

Escala de velocidade de $\pm 5,0$ cm/s (*PRF* em 700 Hz);

Map 1;

WF Med;

Flow Opt. Med V.

Os estudos com mapeamento de amplitude foram realizados com o transdutor posicionado no sentido longitudinal, tendo seu centro no terço médio dos lobos tireóideos. A vascularização do istmo não foi analisada e o ganho do aparelho foi ajustado para o nível máximo não associado a artefatos de saturação (ganho entre 72 e 79). Todas as imagens bidimensionais em Doppler colorido foram gravadas no momento de maior fluxo visível, que correspondia ao pico de velocidade sistólica. Quanto à intensidade de vascularização, esta foi analisada tanto por método objetivo quanto subjetivo.

a) Avaliação objetiva

A avaliação objetiva foi realizada por meio do cálculo semiquantitativo do fluxo pela análise da densidade de pixels coloridos (DPC)*. As imagens dos mapeamentos de amplitude foram gravadas em disco óptico no formato *Data Exchange File Format - DEFF* (.CRI), e após isso, copiadas para um microcomputador e convertidas nos formatos *Tagged Image File Format* (.TIF) e *Joint Photographic Experts Group* (.JPG). Estas imagens foram, então, utilizadas para o cálculo da densidade de pixels coloridos (DPC), utilizando programa de computador específico para análise de pixels (SysArea versão 1.1)¹⁵⁰, cuja interface está ilustrada na Figura 7, a seguir.

Figura 7 - Interface do programa de computador usado para mensuração semiquantitativa da vascularização do parênquima tireóideo, por meio da densidade de pixels coloridos (DPC).

* A densidade de pixels coloridos (DPC) corresponde à razão percentual entre o número de pixels coloridos (PC) e o número total de pixels (TP), numa área delimitada pelo observador [DPC% = (PC / TP) x 100].

Para se calcular a DPC, a área de interesse era delimitada pelo pesquisador (TAAM) ao redor das margens do parênquima tireóideo, obtidas no terço médio dos lobos tireóideos, por meio das aquisições longitudinais (Figura 7). A área máxima disponível era limitada pelo campo de visão do transdutor. Para cada paciente, duas aferições foram feitas, uma em cada lobo e o valor da DPC da glândula era igual à média aritmética destas duas medidas.

b) Avaliação subjetiva

Além da avaliação objetiva, realizou-se também uma avaliação subjetiva, utilizando-se da classificação proposta por Bogazzi et al.⁵¹, ilustrada na Figura 8, página seguinte. A fim de avaliar a reprodutibilidade desta avaliação subjetiva, testes de concordância intra-observadores e interobservadores foram realizados e estão descritos abaixo:

♦ Concordâncias intra-observadores e interobservadores

Os critérios para a classificação de Boggazi et al.⁵¹ foram definidos previamente às análises subjetivas por dois observadores experientes - TAAM e MCC, sendo considerados, no presente estudo, como pesquisadores 1 e 2, respectivamente. Para o treinamento de concordância, vinte exemplos de vascularização tireóidea foram classificados, em conjunto, antes do estudo dos mapeamentos coloridos.

A fim de testar a concordância intra-observador, os dois ultra-sonografistas classificaram os padrões de vascularização das glândulas analisadas em dois tempos, com intervalo de 4 meses, a partir dos arquivos das imagens digitais gravadas no primeiro exame ultra-sonográfico, quando o paciente ainda não fora tratado. As análises de vascularização das glândulas foram cegas, sendo que um observador não conhecia opiniões dadas pelo outro e, nenhum deles conhecia as informações sobre as dosagens sorológicas dos pacientes.

Figura 8 - Exemplos dos padrões de vascularização do parênquima tireóideo, segundo a classificação proposta por Bogazzi et al.⁵¹. Padrão 0 - vascularização limitada às artérias tireóideas principais periféricas, sem sinal de fluxo no parênquima ou fluxo apenas limitado aos vasos subcapsulares. Padrão I - discreto aumento do sinal colorido das artérias tireóideas periféricas e presença de vascularização do parênquima com distribuição desigual e em pontos focais, ou quando há vascularização no interior de nódulos. Padrão II - evidente aumento da vascularização do parênquima com distribuição desigual e heterogênea, ou quando há proeminente vascularização na periferia de um nódulo. Padrão III - aumento acentuado da vascularização com distribuição difusa e homogênea, incluindo o chamado "inferno tireóideo"¹³⁰, ou quando há um nódulo inteiramente vascularizado.

4.2.3 Doppler pulsado

Em relação à técnica de exame para o Doppler pulsado, os ajustes do equipamento foram os mesmos empregados para a análise qualitativa, ressaltando-se que o volume de amostra foi fixado em 2 mm. Os valores de *PRF* foram regulados de acordo com a velocidade do fluxo e para obtenção da melhor representação gráfica. A avaliação da artéria tireóidea superior foi realizada com transdutor posicionado no plano sagital oblíquo, próximo à sua inserção no pólo superior da tireóide, conforme demonstra a Figura 9.

Figura 9 - Posicionamento do transdutor para avaliação da artéria tireóidea superior no plano sagital oblíquo (A). Dúplex-Doppler colorido na avaliação da artéria tireóidea superior (B).

A artéria tireóidea inferior foi examinada no plano transversal oblíquo, posteriormente à transição do terço médio e inferior da tireóide (Figura 10-A) e o cursor, para avaliação da artéria tireóidea inferior, foi colocado próximo à

traquéia para evitar artefatos provenientes da artéria carótida comum e da veia jugular interna (Figura 10-B).

Figura 10 - Posicionamento do cursor para avaliação do fluxo da artéria tireóidea inferior no plano transversal oblíquo (A). Dúplex-Doppler colorido na avaliação da artéria tireóidea inferior (B).

Frente a isto, foram obtidos os valores das velocidades de pico sistólico máximo, do índice de resistividade¹⁵¹ (IR)* e do índice de pulsatilidade¹⁵² (IP)[†] nas artérias tireóideas superiores e inferiores. O cálculo da velocidade foi sempre realizado tomando-se um ângulo Doppler igual ou inferior a 60 graus. A média aritmética simples dos valores encontrados nos lobos direito e esquerdo foi usada como parâmetro único e representativo para cada sujeito da pesquisa.

* IR = $[(VPS - VDM) / VPS]$. [†] IP = $[(VPS - VDM) / Vm]$, onde VPS é a velocidade de pico sistólico, VDM é a velocidade diastólica mínima e Vm é a média de velocidade do fluxo sanguíneo em um ciclo cardíaco.

4.3 Avaliação laboratorial

No presente estudo, todos os pacientes foram submetidos à dosagem sérica de TSH, T₃, T₄, T₄ livre, antiperoxidase (AutoDELFIA® Kits, PerkinElmer™ Wallac Oy, Turku, Finlândia) e TRAb (TR-AB, CIS bio International, Gif-Sur-Yvette Cedex - França). A interleucina-6 (BIOTRAK™, GE/Amersham, Aylesbury, Reino Unido) foi dosada em todos os pacientes em tireotoxicose, em 8 indivíduos eutireóideos em uso de amiodarona (grupo A) e, em 13 voluntários eutireóideos do grupo controle (grupo N), sendo que para estes dois últimos grupos (A e N), os indivíduos foram escolhidos por sorteio aleatório simples. Os valores normais para os testes utilizados nesta pesquisa estão descritos no Quadro 1, a seguir.

Quadro 1 - Valores de referência para exames laboratoriais

Exames laboratoriais	Unidades do SI*	Unidades de uso habitual
TSH	0,3 - 4,2 mU/L	0,3 - 4,2 mU/L
T ₃	1,0 - 2,3 nmol/L	65 - 150 ng/dL
T ₄	71,0 - 166,0 nmol/L	5,5 - 12,9 µg/dL
T ₄ livre	12,0 - 24,7 pmol/L	0,9 - 1,9 ng/dL
Antiperoxidase	< 30 mU/L	< 30 mU/L
TRAb	< 12%	< 12%
IL-6 [†]	< 250 fmol/L	< 6,5 pg/mL

NOTA: * SI - sistema internacional. [†]este valor de corte foi extraído de Bartalena et al.³².

4.4 Avaliação por Medicina Nuclear

Os pacientes dos grupos I e II (em tireotoxicose) realizaram captação de iodo radioativo (¹³¹I) em 24 horas; uma vez realizado o exame, a tireóide era considerada hipocaptante quando a captação em 24 horas

fosse $\leq 3\%$ ^{63,64}. Estes exames foram realizados antes do início do tratamento, assim que o diagnóstico de tireotoxicose fosse feito.

4.5 Análise estatística

4.5.1 Cálculo do tamanho da amostra

Os respectivos tamanhos de amostras mínimos de 56, 21, 14 e 7 para os grupos N, A, I e II foram obtidos a partir de dados preliminares para o teste *one-way* ANOVA, com valor de poder estatístico superior a 90%. Os cálculos foram realizados com o uso do pacote estatístico PASS[®] (Kaysville, Utah, Estados Unidos), versão "August 4, 2005 Release"¹⁵³.

4.5.2 Tipo de distribuição

Para uso de testes estatísticos paramétricos, os valores das variáveis contínuas que não apresentassem distribuição gaussiana eram convertidos em logaritmo natural neperiano [$\ln(x)$]. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4.5.3 Testes estatísticos

Os testes t-Student e Mann-Whitney U (Wilcoxon) foram utilizados para a comparação entre duas amostras independentes para variáveis com distribuição gaussiana e não gaussiana, respectivamente.

A comparação de variáveis contínuas entre os grupos estudados foi realizada através do teste "one-way" ANOVA ou Kruskal-Wallis e, caso necessário, o teste de Tukey-Kramer. O teste Qui-quadrado foi utilizado para comparar a proporção de variáveis nominais e ordinais.

Todas estas comparações foram feitas por meio do pacote estatístico NCSS® (Kaysville, Utah, Estados Unidos), versão "August 4, 2005 Release"¹⁵³. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4.5.4 Coeficientes de concordância intra-observadores e interobservadores

Os coeficientes *kappa* (κ), *kappa* ponderado (κ_w) e a proporção de concordância geral (p_o) foram calculados para testar as concordâncias intra-observadores e interobservadores dos padrões de vascularização do parênquima tireóideo (análise subjetiva). A ponderação quadrática, sugerida por Kundel & Polansky¹⁵⁴ nos cálculos de concordância para variáveis ordinais, foi utilizada para correção do coeficiente *kappa*. Para interpretação dos valores dos coeficientes *kappa* (κ), foi utilizada a classificação proposta por Byrt¹⁵⁵, demonstrada no Quadro 2. A análise dos coeficientes de concordância foi realizada através do pacote estatístico MedCalc® (Mariakerke, Bélgica) versão "8.1.1.0"¹⁵⁶.

Quadro 2 - Classificação proposta por Byrt¹⁵⁵ para interpretação dos valores de coeficientes *kappa* (κ)

Coeficiente <i>kappa</i> (κ)	Concordância
0,93-1,00	excelente
0,81-0,92	muito boa
0,61-0,80	boa
0,41-0,60	moderada
0,21-0,40	baixa
0,01-0,20	muito baixa
$\leq 0,00$	sem concordância

4.5.5 Análise da curva de características operacionais - ROC

As áreas sob as curvas ROC das variáveis contínuas foram utilizadas para identificar os melhores parâmetros diagnósticos na distinção entre os grupos I e II. Além disso, também foram calculados os valores de sensibilidade, especificidade e o índice de Youden¹⁵⁷ das principais variáveis analisadas, a fim de sugerir os melhores valores de corte para distinção entre tireotoxicose associada à amiodarona (TAA) tipos 1 e 2. O melhor valor de corte de uma variável era aquele que apresentasse não só o índice de Youden mais alto, como também valores de sensibilidade e de especificidade superiores a 70%. As análises ROC foram realizadas por meio do pacote estatístico NCSS[®] (Kaysville, Utah, Estados Unidos), versão "August 4, 2005 Release"¹⁵³. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4.6 Ética

O presente estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CapPesq) e da Universidade Federal de Uberlândia (CEP-UFU) (Anexo A, p. 86 e 87). Todos os sujeitos, envolvidos nesta pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A, p. 88-90) aprovado pelos respectivos comitês acima mencionados sem nenhuma restrição.

5 RESULTADOS

5.1	Exame ultra-sonográfico do grupo controle (grupo N)	45
5.1.1	Modo-B	45
5.1.2	Doppler colorido	46
	a) Avaliação objetiva	46
	b) Avaliação subjetiva pela classificação de Bogazzi et al. ⁵¹	47
5.1.3	Doppler pulsado	48
5.2	Exame ultra-sonográfico nos pacientes em uso de amiodarona	49
5.2.1	Modo-B	49
5.2.2	Doppler colorido	50
	a) Avaliação subjetiva	50
	b) Avaliação objetiva	51
5.2.3	Doppler pulsado	53
5.2.4	Exame ultra-sonográfico quando a CIRA não é útil	54
5.3	Exames laboratoriais e evolução terapêutica	55
5.4	Medicina nuclear	57
5.5	Concordâncias intra-observadores e interobservadores	58
5.6	Análise ROC na distinção entre TAA tipos 1 e 2	58
5.7	Análise do índice de Youden para variáveis contínuas	59
5.8	Tratamento e evolução clínica dos pacientes em tireotoxicose	60

Os parâmetros ao modo-B e Doppler foram obtidos em todos os indivíduos desta pesquisa. Acerca da distribuição, todas as variáveis contínuas obtidas por ultra-sonografia com dúplex-Doppler colorido apresentaram distribuição não-gaussiana, à exceção do índice de resistividade (IR). Os gráficos de probabilidades para normalidade no grupo N e os respectivos histogramas de distribuição, antes e após a conversão logarítmica, estão apresentados no Anexo B (p. 91-93).

A média de duração dos exames dúplex-Doppler colorido foi de 23 minutos, aproximadamente, e o tempo gasto para análise objetiva, utilizando o programa de computador para análise da densidade de pixels coloridos (DPC), foi de 2 minutos para cada indivíduo.

5.1 Exame ultra-sonográfico do grupo controle (grupo N)

5.1.1 Modo-B

A média do volume tireóideo (VT) foi de $13,05 \pm 5,67 \text{ cm}^3$ (Tabela 1) e não houve diferença significativa ($p = 0,140$) desta variável entre homens e mulheres (Tabela 2). Em relação aos nódulos, estes foram encontrados em 30 indivíduos (35,71%) deste grupo.

Tabela 1 - Médias, desvios padrões e percentis das velocidades de pico sistólico e dos índices de impedância nas artérias tireóideas superior e inferior, densidade de pixéis coloridos e volume tireóideo, no grupo N (grupo controle) - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005

	n	Média ± DP	P25	P50	P75
VSTS (cm/s)	84	25,84 ± 8,76	19,62	24,80	31,27
VSTI (cm/s)	84	21,50 ± 7,72	15,91	20,92	26,91
IRTS	84	0,62 ± 0,07	0,57	0,61	0,67
IRTI	84	0,57 ± 0,07	0,52	0,57	0,63
IPTS	84	1,04 ± 0,24	0,88	0,98	1,18
IPTI	84	0,88 ± 0,18	0,75	0,84	1,00
DPC (%)	84	3,67 ± 5,63	0,80	1,92	3,64
VT (cm ³)	84	13,05 ± 5,67	8,92	12,12	16,43

5.1.2 Doppler colorido

a) Avaliação objetiva

Na avaliação objetiva, a média da densidade de pixéis coloridos (DPC) no grupo N foi de $3,67 \pm 5,63\%$ e não houve diferença significativa ($p = 0,085$) da densidade de pixéis coloridos entre homens e mulheres (Tabela 2). A DPC, no entanto, foi significativamente maior ($p = 0,030$) nos indivíduos com faixa etária mais elevada (Tabela 3)

Tabela 2 - Médias e desvios padrões das velocidades de pico sistólico e dos índices de impedância nas artérias tireóideas superior e inferior, densidade de pixéis coloridos e volume tireóideo, segundo sexo no grupo N (grupo controle) - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005

	MASCULINO (N=30)	FEMININO (N=54)	TOTAL (N=84)
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
VSTS (cm/s) [†]	22,81 ± 7,72	27,53 ± 8,92	25,84 ± 8,76
VSTI (cm/s) [‡]	18,76 ± 5,92	23,01 ± 8,22	21,50 ± 7,72
IPTS	1,00 ± 0,26	1,06 ± 0,23	1,04 ± 0,24
IPTI	0,86 ± 0,20	0,89 ± 0,18	0,88 ± 0,18
IRTS	0,60 ± 0,08	0,63 ± 0,07	0,62 ± 0,07
IRTI	0,56 ± 0,07	0,58 ± 0,07	0,57 ± 0,07
DPC (%)	3,24 ± 6,77	3,91 ± 4,93	3,67 ± 5,63
VT (cm ³)	13,96 ± 4,94	12,54 ± 6,02	13,05 ± 5,67

NOTA: utilizado teste Mann-Whitney U. [†]p = 0,011. [‡]p = 0,017.

Tabela 3 - Médias e desvios padrões das velocidades de pico sistólico e dos índices de impedância nas artérias tireóideas superior e inferior, densidade de pixels coloridos e volume tireóideo, segundo faixa etária no grupo N (grupo controle) - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005

	20-34 anos (n=26)	35-49 anos (n=38)	≥ 50 anos (n=20)	TOTAL (n=84)
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
VSTS (cm/s) [†]	21,55 ± 6,67	26,30 ± 8,14	30,55 ± 9,93	25,84 ± 8,76
VSTI (cm/s) [†]	17,41 ± 5,82	22,13 ± 7,93	25,60 ± 7,13	21,50 ± 7,72
IPTS	1,14 ± 0,25	0,98 ± 0,22	1,00 ± 0,23	1,04 ± 0,24
IPTI	0,91 ± 0,18	0,83 ± 0,17	0,92 ± 0,20	0,88 ± 0,18
IRTS	0,64 ± 0,07	0,60 ± 0,07	0,62 ± 0,08	0,62 ± 0,07
IRTI	0,58 ± 0,06	0,55 ± 0,06	0,58 ± 0,08	0,57 ± 0,07
DPC (%) [‡]	3,20 ± 7,16	3,61 ± 5,23	4,40 ± 4,08	3,67 ± 5,63
VT (cm³) [*]	10,43 ± 3,50	12,85 ± 4,68	16,83 ± 7,57	13,05 ± 5,67

NOTA: utilizado teste de tendência (Qui-quadrado). [†]p < 0,001. [‡]p = 0,030. ^{*}p < 0,002.

b) Avaliação subjetiva pela classificação de Bogazzi et al.⁵¹

Nesta avaliação subjetiva, observou-se que aproximadamente metade dos pacientes apresentou padrão 0 de vascularização (Tabela 4) e a outra metade apresentou vascularização com padrões I ou II. O padrão III de vascularização foi encontrado em dois casos apenas pelo pesquisador 2 (Tabela 4) e na segunda observação.

Tabela 4 - Frequências dos padrões de vascularização na tireóide, em duas observações, realizadas por dois pesquisadores, nos indivíduos do grupo N (grupo controle) - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005

	Pesquisador 1		Pesquisador 2	
Primeira observação	n=84	%	n=84	%
0	44	52,38	41	48,81
I	22	26,19	29	34,52
II	18	21,43	14	16,67
III	-	-	-	-
Segunda observação				
0	43	51,19	42	50,00
I	24	28,57	27	32,14
II	17	20,24	13	15,48
III	-	-	2	2,38

5.1.3 Doppler pulsado

A velocidade de pico sistólico (VPS) na artéria tireóidea superior foi significativamente maior ($p < 0,001$) do que na artéria tireóidea inferior (Tabela 1, p. 46), sendo as médias de $25,84 \pm 8,76$ cm/s e de $21,50 \pm 7,72$ cm/s, respectivamente (Tabela 1, p. 46).

Constatou-se, também, que os índices de impedância foram maiores nas artérias tireóideas superiores do que nas inferiores, sendo $p < 0,001$. As médias dos valores do índice de resistividade (IR) e do índice de pulsatilidade (IP) na artéria tireóidea superior foram de $0,62 \pm 0,07$ e $1,04 \pm 0,24$, enquanto que na artéria tireóidea inferior foram de $0,57 \pm 0,07$ e $0,88 \pm 0,18$, respectivamente (Tabela 1, p. 46).

A VPS nas artérias tireóideas superiores e inferiores foi maior no sexo feminino do que no masculino, sendo $p = 0,011$ para artéria tireóidea superior e $p = 0,017$ para a artéria tireóidea inferior (Tabela 2, p. 46). Outro aspecto constatado foi que não houve diferença significativa do IP entre homens e mulheres, tanto na artéria tireóidea superior quanto na inferior, sendo $p = 0,218$ e $p = 0,400$, respectivamente (Tabela 2, p. 46). Quanto à idade, a VPS nas artérias tireóideas foi maior nos indivíduos com maior faixa etária ($p < 0,001$).

5.2 Exame ultra-sonográfico nos pacientes em uso de amiodarona

5.2.1 Modo-B

O volume tireóideo foi significativamente maior no grupo I ($40,01 \pm 33,80 \text{ cm}^3$) do que nos grupos A ($20,89 \pm 7,56 \text{ cm}^3$) e II ($13,93 \pm 3,88 \text{ cm}^3$), sendo $p < 0,001$ (Tabela 5). Dez pacientes (71,43%) do grupo I, 12 (40%) do grupo A e nenhum do grupo II apresentaram nódulos (Tabela 6). Os nódulos tireóideos foram estatisticamente mais freqüentes no grupo I ($p = 0,005$). A Figura 11 ilustra um caso incluído no grupo I de bócio volumoso multinodular.

Figura 11 - Ultra-sonografia da tireóide em modo-B no plano transversal, com reconstrução panorâmica, demonstrando bócio volumoso multinodular na paciente número 123, incluída no grupo I.

Tabela 5 - Médias e desvios padrões das velocidades de pico sistólico e dos índices de impedância nas artérias tireóideas superior e inferior, volume tireóideo e densidade de pixels coloridos, nos grupos estudados - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005

	GRUPOS ^{a,b}			
	N (n = 84)	A (n = 30)	I (n = 14)	II (n = 9)
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
Modo-B				
Volume (cm ³)	13,05 ± 5,67	20,89 ± 7,56	40,01 ± 33,80	13,93 ± 3,88
Doppler				
VSTS (cm/s)	25,84 ± 8,76	22,84 ± 6,18	38,54 ± 18,62	24,54 ± 6,86
VSTI (cm/s)	21,50 ± 7,72	20,49 ± 7,74	35,35 ± 18,08	18,21 ± 6,37
IPTS	1,04 ± 0,24	1,09 ± 0,31	1,21 ± 0,38	1,33 ± 0,61
IPTI	0,88 ± 0,18	0,96 ± 0,28	1,10 ± 0,29	1,12 ± 0,36
IRTS	0,62 ± 0,07	0,64 ± 0,07	0,69 ± 0,16	0,67 ± 0,11
IRTI	0,57 ± 0,07	0,59 ± 0,08	0,65 ± 0,10	0,64 ± 0,08
DPC (%)	3,67 ± 5,63	3,21 ± 3,36	17,22 ± 20,81	2,38 ± 2,09

NOTA: ^a Teste "one-way" ANOVA após conversão logarítmica, e se necessário, teste de Tukey. [†]p < 0,001 e [‡]p = 0,03.

^b N - grupo controle; A - eutireóideos em uso de amiodarona; I - em tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1; II - em tireotoxicose associada à amiodarona tipo 2.

Tabela 6 - Frequência de nódulos, positividade para TRAb e antiperoxidase nos diversos grupos estudados - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005

	GRUPOS ^{a,b}							
	N (n = 84)		A (n = 30)		I (n = 14)		II (n = 9)	
	N	%	N	%	n	%	n	%
Nódulo [†]	30	35,71	12	40,00	10	71,43	-	-
TRAb (+)	-	-	-	-	6	42,86	2	22,22
Antiperoxidase (+)	-	-	3	10,00	3	21,43	2	22,22

NOTA: ^a Teste Qui-quadrado. [†]p = 0,005.

^b N - grupo controle; A - eutireóideos em uso de amiodarona; I - em tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1; II - em tireotoxicose associada à amiodarona tipo 2.

5.2.2 Doppler colorido

a) Avaliação subjetiva

De acordo com a classificação de Bogazzi et al.⁵¹, os padrões de vascularização II ou III foram encontrados em 71,43% (10/14) dos pacientes

do grupo I e em 7,14% (2/30) dos pacientes do grupo A. No grupo II, entretanto, foram encontrados apenas padrões de vascularização mais baixos, 0 e I (Tabela 7). A Figura 12 ilustra uma comparação entre casos típicos dos grupos I e II.

Tabela 7 - Frequências dos padrões de vascularização na tireóide, em todos os grupos estudados, de acordo com a primeira observação do pesquisador 1, utilizando-se da classificação de Bogazzi et al.⁵¹ - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005

	GRUPOS*							
	N (n=84)		A (n=30)		I (n=14)		II (n=9)	
	N	%	n	%	N	%	n	%
0	44	52,38	7	23,33	1	7,14	3	33,33
I	22	26,19	21	70,00	3	21,43	6	66,67
II	18	21,43	2	6,67	6	42,86	0	0,00
III	0	0,00	0	0,00	4	28,57	0	0,00

NOTA: * N - grupo controle, A - eutireóideos em uso de amiodarona, I - em tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1, II - em tireotoxicose associada à amiodarona tipo 2.

Figura 12 - Estudo ultra-sonográfico da tireóide com Doppler colorido da paciente 125, incluída no grupo I, apresentando padrão II de vascularização (A). Mapeamento colorido da tireóide do paciente 131, incluída no grupo II, demonstrando padrão 0 de vascularização (B).

b) Avaliação objetiva

As densidades de pixels coloridos (DPC) nos grupos A, I e II foram de $3,21 \pm 3,36\%$; $17,22 \pm 20,00\%$ e $2,38 \pm 2,09\%$, respectivamente. A DPC foi maior no grupo I ($p < 0,001$) do que nos demais grupos (N, A e II) conforme

demonstrado na Tabela 5 (p. 50) e no Gráfico 1 a seguir. A Figura 13 apresentada abaixo ilustra a diferença de DPC entre os grupos I e II.

Gráfico 1 - Gráfico de caixas comparando as densidades de pixels coloridos (DPC) entre os diferentes grupos estudados, com os valores percentuais convertidos em escala logarítmica

Houve, também, diferença significativa ($p < 0,001$) das DPC entre os padrões subjetivos de vascularização propostos por Bogazzi et al.⁵¹, conforme demonstra o Gráfico 2.

Figura 13 - Exemplos ilustrativos de cálculos da densidade de pixels coloridos (DPC) em mapeamentos coloridos de pacientes dos grupos I e II. A DPC na paciente 126 do grupo I foi de 17,1% (A) e na paciente 133 do grupo II foi de 2,5 % (B).

Gráfico 2 - Gráfico de caixas demonstrando a densidade de pixels coloridos (DPC) nos diversos grupos, de acordo com os padrões de vascularização subjetiva

5.2.3 Doppler pulsado

Os picos de velocidade sistólica nas artérias tireóideas superior e inferior foram maiores no grupo I do que nos demais grupos, com $p = 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente (Tabela 5, p. 50 e Gráfico 3). Observou-se, também, que não houve diferença, estatisticamente significativa, entre os índices de impedância (IR e IP) nos grupos I e II ($p > 0,684$). A Figura 14 ilustra a semelhança dos valores dos índices de impedância entre os grupos I e II, bem como a diferença entre as velocidades de pico sistólico.

Gráfico 3 - Comparação de médias das velocidades de pico sistólico na artéria tireóidea superior entre os diversos grupos, com valores em cm/s convertidos em escala logarítmica

Figura 14 - Ilustração comparativa de valores de dúplex-Doppler colorido na artéria tireóidea inferior em pacientes do grupo I e II. Os índices de impedância (IR = 0,65 e IP = 1,07) na paciente 117 do grupo I [A] foram semelhantes aos valores (IR = 0,66 e IP = 1,05) do paciente 137 do grupo II [B]. A velocidade de pico sistólico, entretanto, foi maior na paciente do grupo I (53,4 cm/s) do que no paciente do grupo II (12,5 cm/s).

5.2.4 Exame ultra-sonográfico quando a CIRA não é útil

Quando se retirou os casos do grupo I com captação de $^{131}\text{I} > 3,0\%$, as médias de velocidade de pico sistólico nas artérias tireóideas superior e inferior, nestes pacientes, foram de $32,45 \pm 16,24$ cm/s e $27,69 \pm 13,43$ cm/s, respectivamente. O VT neste grupo foi de $25,36 \pm 13,91$ cm³ e a DPC foi de $19,13 \pm 24,99\%$.

Mesmo com um número menor de casos, o VT, a velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea inferior (VSTI) e a DPC foram, significativamente, maiores no grupo I do que no grupo II (Tabela 8). As análises da velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea superior (VSTS) e dos índices de impedância, entretanto, não mostraram diferença significativa entre os grupos I e II ($p = 0,193$), conforme demonstra a Tabela 8.

Tabela 8 - Médias e desvios padrões dos picos de velocidade sistólica e índices de impedância nas artérias tireóideas superior e inferior, volume tireóideo e densidade de pixéis coloridos, nos grupos I e II com captação de iodo radioativo (^{131}I) menores de 3% - HCFMUSP - 2004 a 2005

	GRUPOS		p*
	I (n = 9)	II (n = 9)	
	Média ± DP	Média ± DP	
Modo-B			
Volume (cm ³)	25,36 ± 13,91	13,93 ± 3,88	0,034
Doppler			
VSTS (cm/s)	32,45 ± 16,24	24,54 ± 6,86	0,193
VSTI (cm/s)	27,69 ± 13,43	18,21 ± 6,37	0,038
IPTS	1,19 ± 0,40	1,33 ± 0,61	0,568
IPTI	1,10 ± 0,34	1,12 ± 0,36	0,989
IRTS	0,70 ± 0,20	0,67 ± 0,11	0,730
IRTI	0,64 ± 0,11	0,64 ± 0,08	0,730
DPC (%)	19,13 ± 24,99	2,38 ± 2,09	0,034

NOTA: * teste de Mann-Whitney U.

5.3 Exames laboratoriais e evolução terapêutica

Nos exames laboratoriais, a presença de sorologia positiva para TRAb foi, significativamente, maior no grupo I do que nos demais grupos ($p < 0,001$). Apenas dois (22,22%) pacientes, do grupo II, apresentaram sorologia positiva para TRAb (Tabela 6, p. 50). Quanto à sua eficácia diagnóstica, observou-se que o TRAb apresentou especificidade de 75% (6/8) e sensibilidade de 42,8% (6/14) para o diagnóstico de TAA tipo 1.

Os níveis de T_4 e T_4 livre foram maiores nos grupos dos pacientes que usavam amiodarona ($p < 0,001$) do que no grupo N. No grupo A, os valores de T_3 foram, significativamente, menores do que no grupo N ($p < 0,001$), conforme demonstrado na Tabela 9.

Três pacientes (21,4%) do grupo I apresentaram anticorpos antitireóideos, enquanto que dois indivíduos (22,2%) do grupo II apresentaram anticorpos fracamente positivos (antiperoxidase = 45 e 40 mU/L) (Tabela 6, p. 50).

Observou-se também que apenas um paciente (número 132), pertencente ao grupo II, apresentou concentração de interleucina-6 (IL-6) maior de 250 fmol/L; não havendo, dessa maneira, diferença estatisticamente significativa dos valores de IL-6 entre os grupos analisados, sendo $p = 0,61$ (Tabela 9).

Tabela 9 - Mediana e amplitude nos grupos estudados das análises laboratoriais e da captação de iodo radioativo em 24 horas - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005

	GRUPOS ^a			
	N (n = 84)	A (n = 30)	I (n = 14)	II (n = 9)
Laboratorial^b				
TSH (mU/L)	2,25 (0,65-3,94)	1,61 (0,37-3,51)	0,03 (0,01-0,09)	0,03 (0,01-0,09)
T ₃ (nmol/L)	2,16 (1,19-2,88)	1,54 (0,99-2,33)	3,14 (2,60-7,65)	3,46 (2,84-7,56)
T ₄ (nmol/L)	110,0 (14,16-153,2)	141,6 (93,95-168,6)	199,2 (166,0-269,9)	217,9 (196,6-297,2)
T ₄ L (nmol/L)	14,16 (9,01-20,59)	19,30 (11,58-23,17)	31,25 (23,17-59,20)	36,60 (28,74-82,37)
Razão T ₃ /T ₄ (%)	1,96	1,08	1,57	1,58
IL-6 (fmol/L)	82,31 (52,69-247,3) ^c	85,38 (60,77-172,3) ^d	85,00 (74,23-240,4)	88,65 (66,54-2058,5)
Medicina nuclear				
CIRA (%)	-	-	3,00 (2,00-10,00)	3,00 (0,50-3,00)

NOTA: ^a N - grupo controle, A - eutireóideos em uso de amiodarona, I - em tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1, II - em tireotoxicose associada à amiodarona tipo 2.

^b para conversão de unidades do Sistema Internacional em unidades habituais, dividir o valor da tabela por 0,0154 para T₃; 12,87 para T₄ e T₄ livre, e 38,46 para IL-6. Estes valores já convertidos podem ser encontrados no Anexo C (Tabela 14), p.94.

^c treze indivíduos.

^d oito indivíduos.

O tempo de tratamento até eutireoidismo foi maior no grupo I (145 ± 118 dias) do que no grupo II (54 ± 13 dias), sendo $p < 0,001$. Já a

dose acumulada de amiodarona foi de $14,7 \pm 7,84$ g para o grupo I e de $19,3 \pm 13,6$ g para o grupo II, diferença esta não significativa ($p = 0,48$).

As curvas de evolução dos níveis hormonais nos grupos I e II, após o início do tratamento para a tireotoxicose, estão demonstradas no Gráfico 4, a seguir.

Gráfico 4 - Curvas evolutivas das médias dos níveis hormonais de TSH, T_3 , T_4 e T_4 livre nos grupos I e II, após o início do tratamento para tireotoxicose

5.4 Medicina nuclear

Observou-se que 5 dos 14 pacientes no grupo I apresentaram captação de iodo radioativo (^{131}I) maior ou igual a 3,0% e/ou nódulos hipercaptantes. A mediana da captação de ^{131}I em 24 horas nos grupos I e II foram de 3,0% (Tabela 9).

5.5 Concordâncias intra-observadores e interobservadores

A análise subjetiva dos padrões de vascularização, em todos os grupos, mostrou concordâncias intra-observadores e interobservadores muito boa e boa, com média dos coeficientes *kappa* ponderados entre 0,78 e 0,86. Não houve diferença significativa entre os valores dos coeficientes de concordância, havendo intersecção dos valores dos intervalos de confiança de 95 % (Tabela 10).

Tabela 10 - Análises de concordância intra-observadores e interobservadores do grau subjetivo de vascularização em todos os 137 indivíduos incluídos no presente estudo - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005

	Intra-observador (n=137)		Interobservadores (n=137)	
	Observador 1	Observador 2	1ª observação	2ª observação
ρ_o (IC 95%)	0,74 (0,67-0,81)	0,70 (0,62-0,78)	0,82 (0,76-0,88)	0,76 (0,69-0,83)
κ (IC 95%)	0,60 (0,48-0,71)	0,55 (0,44-0,67)	0,72 (0,63-0,82)	0,63 (0,52-0,74)
κ_w (IC 95%)	0,78 (0,70-0,87)	0,79 (0,71-0,86)	0,86 (0,79-0,92)	0,83 (0,76-0,89)

5.6 Análise ROC na distinção entre TAA tipos 1 e 2

Os valores das áreas sob as curvas ROC (Gráfico 5) das principais variáveis obtidas através de ultra-sonografia com dúplex-Doppler colorido estão expressos na Tabela 11. A velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea superior (VSTS) obteve a menor área sob a curva ROC, que foi de 0,74. Não houve, entretanto, diferença significativa entre as áreas sob as curvas ROC ($p > 0,277$).

Gráfico 5 - Curvas ROC das variáveis: densidade de pixels coloridos (DPC), volume tireóideo (VT), e velocidades de pico sistólico nas artérias tireóideas superior e inferior (VSTS, VSTI), para o diagnóstico de TAA tipo 1

5.7 Análise do índice de Youden para variáveis contínuas

Após a realização do cálculo do índice de Youden, os melhores valores de corte encontrados para a distinção entre os dois tipos de TAA foram de 6,75% para DPC, 18,36 cm³ para VT, 24,78 cm/s para VSTI e 30,88 cm/s para VSTS; a partir dos quais seriam indicativos de TAA tipo 1 (Tabela 11). As Figuras 15 e 16 ilustram casos típicos de TAA tipos 1 e 2, respectivamente, encontrados no presente estudo. Os índices de Youden para outros valores de corte estão expressos no Anexo C (p. 94-96).

Tabela 11 - Áreas sob a curva ROC, os maiores índices de Youden e os melhores valores de corte para as variáveis: densidade de pixels coloridos (DPC), volume tireóideo (VT), velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea inferior (VSTI) e velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea superior (VSTS), a fim de distinguir os dois tipos de tireotoxicose associada à amiodarona (TAA)

Variável	A _z [†] (IC)	Índice de Youden*	Valor de corte [‡]	Sens. (%)	Espec. (%)
DPC (%)	0,84 (0,60 - 0,94)	0,64	6,75	64,29	100,0
VT (cm ³)	0,84 (0,60 - 0,94)	0,71	18,36	71,43	100,0
VSTI (cm/s)	0,83 (0,59 - 0,94)	0,53	24,78	66,29	88,89
VSTS (cm/s)	0,74 (0,48 - 0,88)	0,53	30,88	64,29	88,89

NOTA: [†]Área sob a curva ROC. [‡]Valores de corte para os maiores índices de Youden, a partir dos quais seriam sugestivos de TAA tipo 1. *O valor máximo para o índice de Youden é de 1,00.

Figura 15 - Imagens ultra-sonográficas ilustrativas de achados típicos em pacientes com tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1. Dúplex-Doppler colorido da paciente 117 demonstrando elevada velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea superior de 78 cm/s, acima do valor de corte calculado, de 30,9 cm/s (A). Doppler colorido de amplitude da mesma paciente, demonstrando padrão subjetivo de vascularização grau III (de Bogazzi et al.⁵¹). A densidade de pixels coloridos calculada neste lobo foi de 52 % (B).

Figura 16 - Imagens ultra-sonográficas típicas da glândula tireóidea em paciente com tireotoxicose associada à amiodarona do tipo 2. Dúplex-Doppler colorido da paciente 133, demonstrando pico de velocidade sistólica na artéria tireóidea superior de 17 cm/s, abaixo do valor de corte calculado, de 30,9 cm/s (A). Doppler colorido de amplitude do parênquima tireóideo da mesma paciente, demonstrando padrão subjetivo de vascularização grau 0. A densidade de pixels coloridos neste caso foi de 1 % (B).

5.8 Tratamento e evolução clínica dos pacientes em tireotoxicose

Aproximadamente 78,3% (18/23) dos pacientes em tireotoxicose interromperam o uso de amiodarona, e todos os pacientes em tireotoxicose, envolvidos nesta pesquisa, obtiveram boa resposta terapêutica, não sendo

necessário o tratamento cirúrgico. Quanto ao hipotireoidismo persistente após o tratamento para a tireotoxicose, este foi observado apenas nos pacientes 133 e 137, incluídos no grupo II.

6 DISCUSSÃO

6.1	Dúplex-Doppler colorido da tireóide em indivíduos normais	63
6.1.1	Análise objetiva	63
	a) Velocidade de pico sistólico	63
	b) Índices de impedância	65
	c) Densidade de pixéis coloridos	66
6.1.2	Análise subjetiva	67
6.2	Distinção entre os dois tipos de TAA	68
6.2.1	Dúplex-Doppler colorido - análise objetiva	68
	a) Velocidade de pico sistólico	68
	b) Índices de impedância	68
	c) Densidade de pixéis coloridos	70
6.2.2	Doppler colorido - análise subjetiva	71
6.2.3	Análises laboratoriais	72
6.2.4	Análise da curva de características operacionais - ROC	73
	a) Densidade de pixéis coloridos	73
	b) Velocidade de pico sistólico nas artérias tireóideas	74
	c) Volume tireóideo	75
6.3	Captação de iodo radioativo em 24 horas	75
6.4	Influência da amiodarona sobre a vascularização tireóidea	76
6.5	Nomenclatura apropriada	77
6.6	Tratamento e evolução clínica	77
6.7	Abordagem inicial dos pacientes em tireotoxicose	78
6.7.1	Exames laboratoriais de rotina	79
6.7.2	Ultra-sonografia com dúplex-Doppler colorido da tireóide	80
6.7.3	Captação de iodo radioativo em 24 horas	80
6.8	Limitações do presente estudo	80

A avaliação da vascularização por dúplex-Doppler colorido tem sido utilizada no diagnóstico diferencial de doenças difusas e neoplásicas da tireóide^{134,135,158-162}. Este exame possui custo relativamente baixo, não utiliza radiação ionizante, é amplamente disponível e rápido, e possibilita, ainda, mensurar a velocidade e os índices de impedância do fluxo sanguíneo⁴⁶⁻⁵⁰.

6.1 Dúplex-Doppler colorido da tireóide em indivíduos normais

6.1.1 Análise objetiva

a) Velocidade de pico sistólico

A mensuração da velocidade sistólica nos vasos intratireóideos não foi empregada porque muitos são de pequeno calibre e dificultam a correção do ângulo Doppler. Como esta imprecisão pode levar a erros no cálculo da velocidade do fluxo sanguíneo¹⁵⁸, preferimos não utilizá-la.

No grupo de indivíduos normais, observamos que a velocidade de pico sistólico foi mais alta na artéria tireóidea superior do que na inferior. O mecanismo para tal fato é incerto, porém pode haver influência do aporte sanguíneo preferencial para a artéria carótida externa em relação ao tronco tireocervical, ramos afluentes das artérias tireóideas superior e inferior, respectivamente.

Os estudos publicados sobre velocidade de pico sistólico, além de falhos na caracterização dos valores de referência numa população, não compararam as velocidades de pico sistólico entre artérias tireóideas superior e inferior^{135,163-166}. Os autores Castagnone et al.¹⁶⁵(1996) e Vitti et al.¹³⁵(1995) estudaram apenas a artéria tireóidea inferior e não consideraram

as variáveis de sexo e de idade. Chan et al.¹⁶⁴ (1998) e Arntzenius et al.¹⁶³ (1991) estudaram somente a artéria tireóidea superior de pacientes jovens. Apesar disso, os valores encontrados por estes autores sobre a velocidade de pico sistólico nas artérias tireóideas foram semelhantes aos do presente estudo^{135,163-166} (Tabela 12). Ao contrário desses trabalhos^{135,163-166}, o presente estudo possibilita conhecer as curvas de distribuição, médias e percentis de variáveis objetivas obtidas por dúplex-Doppler colorido em amostra da população brasileira.

Tabela 12 - Comparativo entre os diversos valores de velocidade de pico sistólico encontrados por diferentes autores em indivíduos saudáveis

Autores	N (M:F)	Idade (anos)	VSTS ^a (cm/s)	VSTI ^b (cm/s)
Arntzenius et al. ¹⁶³ (1991)	10 (3:7)	19-30 ^c	13,9 ± 4,1	ND ^c
Chan et al. ¹⁶⁴ (1998)	52 (25:27)	18-31 ^c	30,7 ± 9,5 ^d	ND
Castagnone et al. ¹⁶⁵ (1996)	10 (ND)	ND	ND	24,6 ± 6,0
Ueda et al. ¹⁶⁶ (2005)	17 (4:13)	39,5 ± 16,0	ND	19,7 ± 8,5
Vitti et al. ¹³⁵ (1995)	23 (ND)	ND	ND	17,7 ± 3,3
Este estudo (2006)	84 (30:54)	41,6 ± 13,0	25,8 ± 8,8	21,5 ± 7,7

NOTA: ^a Velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea superior.

^b Velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea inferior.

^c ND - não disponível.

Observamos, em nossa casuística, que os pacientes com maior faixa etária apresentaram velocidades de pico sistólico mais altas. Este fato pode ser ocasionado por três razões:

- 1) níveis pressóricos mais elevados, associados a menor complacência e/ou estenose dos vasos por processos ateroscleróticos, que poderiam aumentar a velocidade de pico sistólico nas artérias tireóideas;
- 2) maior volume tireóideo, que requereria acréscimo do aporte sangüíneo pela elevação da velocidade de fluxo;

3) maior prevalência de nódulos e hiperplasias que determinariam maior fluxo sanguíneo para a tireóide.

Em relação à variável sexo, os maiores valores de velocidade de pico sistólico nas mulheres também foram encontrados no estudo de Chan et al.¹⁶⁴. Estes autores sugerem que estas maiores velocidades são ocasionadas pelos estrogênios. Estes hormônios agiriam sobre o metabolismo tireóideo, aumentando-o, e conseqüentemente, determinando acréscimo do fluxo sanguíneo para a tireóide¹⁶⁴; e/ou atuando sobre o sistema cardiovascular, por meio de aumento da pressão arterial^{164,167}.

b) Índices de impedância

Poucos trabalhos com avaliação dos índices de impedância nas artérias tireóideas foram publicados. Chan et al.¹⁶⁴ demonstraram valores de índice de pulsatilidade (IP) na artéria tireóidea superior semelhantes ($1,19 \pm 0,16$ para homens e $1,15 \pm 0,32$ para mulheres na fase ovulatória) aos encontrados em nossa casuística. Castagnone et al.¹⁶⁵, por sua vez, avaliaram o índice de resistividade (IR) na artéria tireóidea inferior e encontraram valores muito próximos ($0,55 \pm 0,02$) aos do presente estudo ($0,57 \pm 0,07$). Cabe ressaltar que nenhum destes dois estudos comparou os índices de impedância entre as artérias tireóideas superior e inferior.

O fato dos índices de impedância serem maiores na artéria tireóidea superior poderia ser explicado pela diferença da complacência e/ou resistência periférica dos vasos^{168,169}, maiores na artéria tireóidea superior.

Isto porque vasos eferentes da artéria tireóidea superior nutrem não só o parênquima tireóideo, mas as estruturas cervicais que têm altos índices de impedância, como músculos e a laringe¹⁷⁰(Figura 17).

Figura 17 - Dúplex-Doppler colorido demonstrando ramificação da artéria tireóidea superior (seta) para estruturas musculares e a laringe.

c) Densidade de pixéis coloridos

Em nossa casuística de indivíduos normais, encontramos valores de densidade de pixéis coloridos (DPC) mais altos ($3,67 \pm 5,63\%$) do que os descritos, em 1999, por Hiromatsu et al.¹⁷¹($0,73\% \pm 0,94\%$). É provável que isto se deva ao equipamento utilizado por estes autores, mais antigo e menos sensível do que o utilizado em nosso estudo. Esta diferença de resultados exemplifica uma desvantagem da análise da DPC, que pode variar de acordo com o equipamento utilizado e com o nível de ganho Doppler¹⁷². Além destas variáveis, os índices de vascularização foram calculados utilizando-se de programas de computador diferentes, o que implicaria em resultados potencialmente diversos.

6.1.2 Análise subjetiva

Bogazzi et al.⁵¹ observaram que todos os indivíduos normais tinham vascularização com padrão 0. Isso não ocorreu em nosso estudo, pois grande parte destas pessoas apresentou vascularização padrão I. Esta diferença de resultados pode ser decorrente da geração do equipamento de ultra-sonografia utilizado por Bogazzi et al.⁵¹, em 1997, menos sensível que o utilizado no presente estudo. Desse modo, como o fluxo vascular nos aparelhos mais antigos só pode ser demonstrado nos vasos maiores¹⁵⁸, a classificação de Bogazzi et al.⁵¹ não parece ser universalmente adequada para a atualidade.

Quadro 3 - Classificação modificada proposta para avaliação do grau de vascularização do parênquima tireóideo

Padrão A	A vascularização está limitada às artérias tireóideas principais periféricas, enquanto que no parênquima não há sinal de fluxo ou quando há alguns pontos focais de vascularização com distribuição esparsa.
Padrão B	Evidente aumento da vascularização do parênquima com distribuição esparsa.
Padrão C	Aumento acentuado da vascularização com distribuição difusa e homogênea, incluindo o chamado "inferno tireóideo" ¹⁷³ .

Para evitar viés de sensibilidade de equipamento e como quase 80% dos pacientes do grupo N apresentaram padrões 0 e I, sugerimos uma modificação na classificação utilizada por Bogazzi et al.⁵¹. Nesta classificação modificada, que não contempla a vascularização de nódulos, os padrões 0 e I estão reunidos em um só padrão, chamado "A" (Quadro 3, Figura 18).

Figura 18 - Padrões de vascularização de acordo com a classificação modificada proposta no presente estudo.

6.2 Distinção entre os dois tipos de TAA

6.2.1 Dúplex-Doppler colorido - análise objetiva

a) Velocidade de pico sistólico

A velocidade de pico sistólico nas artérias tireóideas superiores e inferiores são maiores nos pacientes com TAA tipo 1 do que naqueles com TAA tipo 2, mesmo quando a captação de iodo radioativo (^{131}I) é muito baixa ($\leq 3,0\%$). Desse modo, o dúplex-Doppler colorido é um método que auxilia a distinção entre os dois tipos de TAA, especialmente, quando os pacientes apresentam captação de ^{131}I muito baixa.

b) Índices de impedância

Apesar dos índices de impedância serem parâmetros objetivos que não dependem da correção do ângulo Doppler, eles são pouco úteis na distinção entre TAA tipo 1 e tipo 2. Poder-se-ia esperar que os valores dos índices de impedância fossem menores nos casos de vascularização aumentada, como

na TAA tipo 1, pois a distribuição em paralelo dos vasos reduziria a resistência equivalente*. Todavia, o presente estudo demonstra que os valores dos índices de resistência são semelhantes, presumivelmente porque o índice de resistividade (IR) é dependente não só da resistência vascular, mas também da complacência dos vasos¹⁶⁸. Assim, a menor resistência ao fluxo seria compensada pela maior complacência vascular.

O inverso deve ocorrer na TAA tipo 2 pelo mesmo mecanismo compensatório. Assim, a fim de compensar a resistência maior, ter-se-ia uma menor complacência vascular periférica. Esta complacência menor poderia ser explicada pelo maior conteúdo inflamatório no meio extravascular circunjacente aos vasos. A Figura 19 ilustra este mecanismo de compensação da complacência pela resistência, mantendo-se os valores dos índices de impedância.

Figura 19 - Desenho esquemático de um paciente com TAA tipo 1, demonstrando numerosos vasos colaterais que resultam em baixa resistência e alta impedância (A). Rede capilar em paciente com TAA tipo 2 com uma rede capilar normal, resultando em alta resistência e baixa impedância (B).

* Quando tubos são colocados em paralelo, a resistência equivalente (R_e) é dada por:

$$\frac{1}{R_e} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} \dots \frac{1}{R_n}$$

c) Densidade de pixéis coloridos

A densidade de pixéis coloridos (DPC) é uma boa variável de distinção entre os dois tipos de TAA e deve ser utilizada sempre que possível. De forma correlata às tireoidites e à doença de Graves^{134,171,174}, a TAA do tipo 2 está associada com ausência ou redução da vascularização, enquanto que no tipo 1 a tireóide tem vascularização aumentada^{51,52}. Desse modo, a DPC aumentada é preditiva de TAA tipo 1.

Apesar da capacidade de quantificar a vascularização da glândula e de ser uma boa variável para distinção entre os dois tipos de TAA, a DPC possui algumas desvantagens em relação à análise subjetiva. Isto porque a DPC:

- 1) possui cálculo mais trabalhoso e tem que ser realizado em etapa posterior à execução do exame;
- 2) é dependente, para ser calculada, de um computador externo que receba as imagens geradas pelo equipamento de ultra-sonografia;
- 3) necessita de programa de computador específico para a análise de pixéis coloridos.

A fim de minimizar estas desvantagens do cálculo da DPC, os fabricantes de aparelhos de ultra-sonografia poderiam incluir em suas máquinas aplicações com recursos que calculassem a DPC em imagens bidimensionais com Doppler colorido.

Outra desvantagem do cálculo da DPC é a sua grande variância, fato este também obtido por Hiromatsu et al.¹⁷¹. Acreditamos que isso possa

ocorrer devido ao posicionamento em hiperextensão, cifose cérvico-torácica, bócios, compressão indireta do parênquima tireóideo, obesidade e variações anatômicas do pescoço, como o pescoço curto.

6.2.2 Doppler colorido - análise subjetiva

Apesar de conterem algumas falhas metodológicas, pesquisas anteriores são favoráveis à análise subjetiva na distinção entre os dois tipos de TAA⁵¹⁻⁵³. No presente estudo, a análise subjetiva da vascularização foi uma boa variável de distinção entre TAA tipos 1 e 2, sendo ainda melhor se considerada a classificação modificada, por nós proposta (Quadro 3, p.67). Como já discutido anteriormente, esta modificação se faz necessária, pois atualmente os equipamentos ultra-sonográficos apresentam mapeamento colorido mais sensível. Desse modo, por esta classificação, todos os pacientes do grupo II teriam vascularização tipo "A", enquanto que o grupo I apresentaria predominância de vascularização aumentada, tipos "B" e "C". Os valores de frequência dos padrões subjetivos de vascularização, de acordo com a classificação modificada, estão demonstrados neste capítulo, excepcionalmente, na Tabela 13.

As concordâncias intra-observadores e interobservadores na análise subjetiva do padrão de vascularização foram consideradas boas e muito boas. É importante salientar que os dois pesquisadores, além de

experientes, estabeleceram os critérios de classificação em conjunto antes do estudo.

Tabela 13 - Frequências dos padrões de vascularização na tireóide nos grupos estudados, de acordo com a primeira observação do pesquisador 1, utilizando-se a classificação modificada - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005

	N* (n=84)		A (n=30)		I (n=14)		II (n=9)	
	N	%	n	%	N	%	n	%
A	66	78,57	28	93,33	4	28,57	9	100,0
B	18	21,43	2	6,67	6	42,86	-	-
C	-	-	-	-	4	28,57	-	-

NOTA: * N - grupo controle, A - eutireóideos em uso de amiodarona, I - em tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1, II - em tireotoxicose associada à amiodarona tipo 2.

6.2.3 Análises laboratoriais

No presente estudo, as dosagens de T_3 , T_4 e T_4 livre e a razão T_3/T_4 são pouco úteis na distinção entre os dois tipos de TAA, conforme relato já publicado⁵³.

A presença de TRAb não é capaz de excluir totalmente o diagnóstico de TAA tipo 2¹⁷⁵. Todavia, o presente estudo, à semelhança de pesquisa prévia³⁷, demonstra que o TRAb tem boa especificidade (75%) no diagnóstico de TAA tipo 1. A baixa sensibilidade (42,8%) do TRAb, no entanto, é o maior fator limitante para o diagnóstico da TAA tipo 1.

Ao contrário dos resultados de Bartalena et al.¹⁷⁶, a dosagem de interleucina-6 não se mostra útil na distinção entre os dois tipos de TAA em nossa casuística. Outros autores, também, não encontraram boa acurácia diagnóstica por meio da dosagem de IL-6 para doenças que cursam com

destruição folicular^{53,120,177}. Segundo Eaton et al.⁵³, a dosagem de IL-6 não possui valor na diferenciação entre os dois tipos de TAA. Esta discordância entre autores possui duas explicações. Enquanto uma considera diferenças e confiabilidade entre os preparados comerciais disponíveis para dosagem da IL-6¹²⁰, a outra alude que a quantidade de ingestão de iodo na população poderia interferir nos resultados^{38,53,120}. Em síntese, a dosagem de IL-6 seria realmente útil apenas em países com baixa ingestão de iodo, como Itália e França, não sendo válida em países onde a dieta é suficiente em iodo⁵³.

6.2.4 Análise da curva de características operacionais - ROC

Através da curva de características operacionais - ROC - pode-se observar que as melhores variáveis de distinção entre os dois tipos de TAA são a densidade de pixéis coloridos, o volume tireóideo e a velocidade de pico sistólico nas artérias tireóideas.

a) Densidade de pixéis coloridos

De acordo com a análise da curva ROC e do índice de Youden, o melhor valor de corte para a densidade de pixéis coloridos é de aproximadamente 6,8%, a partir do qual seria indicativo de TAA tipo 1. Hiromatsu et al.¹⁷¹ demonstraram que a densidade de pixéis coloridos (DPC) normal deve estar abaixo de 4,0%. Esta diferença, provavelmente, deve-se à maior sensibilidade do equipamento utilizado no presente estudo.

b) Velocidade de pico sistólico nas artérias tireóideas

A velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea inferior mostrou-se melhor para distinção do que a superior quando a captação de iodo radioativo é muito baixa. Por isso, a artéria tireóidea inferior deve ter preferência na distinção entre os dois tipos de TAA. No entanto, a obtenção dos dados de Doppler pulsado na artéria tireóidea superior é mais fácil do que na artéria tireóidea inferior, isto porque é mais superficial, possui angulação aproximada de 60 graus com o feixe ultra-sonográfico, sua localização é constante e apresenta menor tortuosidade (Figura 20-A).

Já a artéria tireóidea inferior tem localização posterior ao parênquima tireóideo, seu trajeto é tortuoso e a angulação é de aproximadamente 90 graus com o feixe ultra-sonográfico (Figura 20-B).

Figura 20 - Dúplex-Doppler colorido da artéria tireóidea superior, mais superficial que a artéria tireóidea inferior (A). Doppler colorido da artéria tireóidea inferior, demonstrando ser mais profunda e horizontal (B).

Os valores de corte recomendados para a velocidade de pico sistólico, obtidos por meio da análise da curva *ROC* e do índice de Youden, são de 30,9 cm/s para a artéria tireóidea superior e de 24,8 cm/s para a artéria

tireóidea inferior. Velocidades de pico sistólico acima destes valores seriam indicativas de TAA tipo 1.

c) Volume tireóideo

A curva ROC demonstra que o volume tireóideo é uma boa variável para a distinção entre os dois tipos de TAA. O valor de corte sugerido para o volume tireóideo na distinção entre os dois tipos de TAA é de 18,4 cm³, a partir do qual seria indicativo do diagnóstico de TAA tipo 1. Ressaltamos, entretanto, que o volume tireóideo deve ser analisado com cautela, pois como fez parte dos critérios para escolha do tratamento da tireotoxicose, uma boa eficácia para esta variável seria inexorável.

6.3 Captação de iodo radioativo em 24 horas

A captação de iodo radioativo em 24 horas (CIRA) normal ou alta exclui a possibilidade de TAA tipo 2, mas a baixa captação não pode distinguir os dois tipos^{13,14,22,120,178}. Conforme já relatado, a pequena proporção de pacientes com CIRA aumentada em nossa casuística era esperada; isto porque a alta concentração de iodo circulante em usuários de amiodarona inibe de forma competitiva a captação do radiofármaco pelas células foliculares.

Eaton et al.⁵³ não consideraram vantajosa a realização da captação de iodo radioativo em 24 horas em pacientes com TAA na Inglaterra, país onde

a dieta é suficiente em iodo. De forma contrária, Bogazzi et al.⁵² demonstraram que a captação de iodo radioativo em 24 horas é útil, pelo menos em países onde a dieta de iodo é baixa.

Apesar dessa controvérsia, achamos útil a realização da CIRA em nossa localidade, onde a dieta em iodo é suficiente ou alta, por causa da sua alta especificidade, desde que seja considerado o valor de corte de 3,0%.

6.4 Influência da amiodarona sobre a vascularização tireóidea

A alta ingestão de iodo não significa, necessariamente, uma mudança do comportamento da velocidade na artéria tireóidea, visto que os grupos II e A não mostraram diferenças significativas em relação ao grupo controle de voluntários saudáveis.

O processo inflamatório e destrutivo, observado em pacientes com TAA tipo 2, não é suficiente para aumentar o aporte sanguíneo na tireóide, pois o presente estudo demonstrou que não houve aumento significativo da DPC e/ou da VPS no grupo II. Este achado é curioso, pois, apesar dos processos inflamatórios cursarem com hiperemia, observamos efeito contrário nos pacientes com TAA tipo 2. Talvez, isto tenha ocorrido pelo excesso de conteúdo inflamatório (líquido e células do sistema imunológico) extravasado para um continente (espaço intersticial) pouco complacente. Desse modo, este conteúdo diminuiria o calibre dos vasos, principalmente os venosos, e prejudicaria a detecção de fluxo pelo Doppler colorido.

Outro fator de destaque é que, independentemente da ingestão de iodo, a idade não parece influenciar nos índices de impedância, visto que não houve diferença entre faixas etárias nos grupos estudados. A semelhança de comportamento dos valores de impedância entre os diversos grupos demonstra que não há evidências de interferência do iodo e/ou da amiodarona nas arteríolas que controlam, em maior parte, a impedância do fluxo vascular.

6.5 Nomenclatura apropriada

A designação "tireotoxicose induzida por amiodarona" parece-nos inadequada, pois indica tireotoxicose causada primariamente por amiodarona. Entretanto, a tireotoxicose do tipo 1 constitui um estado de hiperfunção glandular, na qual a tireóide já está alterada ou apresenta uma doença latente. Desse modo, a causa básica da doença não é a amiodarona. A droga, todavia, atua de forma associada a outra doença. Já a denominação "tireotoxicose associada à amiodarona", utilizada por Martino et al.⁶³ indicando relacionamento, parece ser mais apropriada.

6.6 Tratamento e evolução clínica

Após o tratamento, a boa evolução clínica dos pacientes em TAA é concordante com estudo prévio, em que são poucos os casos que necessitam de cirurgia⁵³. Um outro aspecto favorável constatado foi o de que não houve nenhum óbito entre os pacientes do presente estudo. Por um lado, isto pode constituir um vício metodológico, visto que não foram

selecionados todos pacientes que tomavam amiodarona, mas apenas aqueles que tinham realizado a dosagem de TSH. Entretanto, vale ressaltar que a baixa letalidade pode ser explicada também pela busca ativa dos pacientes, que promoveu diagnóstico e tratamento precoces. Esta precocidade pode ser também evidenciada pelos valores de T_4 e T_4 livre, que não foram tão altos quanto os encontrados por outros autores^{32,51,53,54}. Em estudo retrospectivo, Eaton et al.⁵³, por meio de busca passiva de pacientes, relataram 13,5% de letalidade. Estes autores, além disso, relataram maior mortalidade em pacientes idosos e com concomitância de doenças⁵³.

Como nenhum paciente do presente estudo ficou sem tratamento, não foi possível avaliar a melhora espontânea da tireotoxicose apenas com a interrupção do uso da amiodarona. Conforme relato anterior, a TAA tipo 2 é freqüentemente uma doença autolimitada¹⁷⁹, podendo haver até 19% de cura espontânea⁵³. Entretanto, os riscos do tratamento expectante são muito grandes quando consideramos pacientes cardiopatas, com altos níveis de T_3 e/ou T_4 livre e que podem ter longo tempo de tratamento⁵³. Por causa destes fatores, o tratamento medicamentoso foi indicado para todos os sujeitos desta pesquisa.

6.7 Abordagem inicial dos pacientes em tireotoxicose

Os pacientes que vão iniciar o uso de amiodarona devem ser questionados quanto ao seu histórico anterior e familiar de doença tireóidea,

submetidos a um exame físico cuidadoso e ainda realizar dosagem dos hormônios tireóideos e dos anticorpos antitireóideos^{16,180,181}.

A partir dos resultados do presente estudo e de dados pertinentes na literatura, podemos sugerir que todos os pacientes com tireotoxicose associada à amiodarona devam realizar:

6.7.1 Exames laboratoriais de rotina

Após o início da amiodarona, a dosagem de TSH deve ser realizada a cada 6 meses para detectar doenças induzidas pelo iodo e/ou amiodarona ainda em fases precoces³⁷, e o diagnóstico de TAA deve ser feito com a dosagem de TSH, T₃ e T₄ livre¹⁸². Para distinguir os dois tipos de TAA, sugerimos, também, a dosagem do TRAb para auxílio no diagnóstico da TAA tipo 1.

A interleucina-6, entretanto, não nos parece ser útil em nossa localidade. Não há, também, nenhuma descrição na literatura de que a dosagem de outros marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa, seja eficaz para a distinção entre os dois tipos de TAA^{51,65}.

A dosagem de iodo urinário é, obviamente, desnecessária como uma abordagem inicial e está presente em concentrações altas em ambos os tipos de TAA^{51,183}.

6.7.2 Ultra-sonografia com dúplex-Doppler colorido da tireóide

A ultra-sonografia com dúplex-Doppler colorido deve ser solicitada, com ênfase à necessidade do cálculo do volume glandular, da aferição da velocidade de pico sistólico nas artérias tireóideas superior e inferior, da quantificação da densidade de pixéis coloridos e/ou da qualificação subjetiva do padrão de vascularização.

6.7.3 Captação de iodo radioativo em 24 horas

A captação de iodo radioativo deve ser realizada, com a ressalva de que o valor de corte máximo deva ser de 3,0%, a partir do qual considera-se captação normal ou aumentada, compatível com TAA tipo 1.

6.8 Limitações do presente estudo

Falhas de seleção poderiam ser aventadas no presente estudo quanto aos pacientes incluídos nos grupos I e II. Nos casos de TAA tipo 1, os pacientes poderiam ter tireotoxicose prévia não associada a amiodarona, visto que a droga poderia ter um papel coadjuvante, fornecendo apenas substrato para o desenvolvimento do hipertireoidismo. Entretanto, uma condição predisponente, como uma doença de Graves latente, um bócio multinodular ou um nódulo hipercaptante, estabelece um fundamento para o diagnóstico de TAA tipo 1, e portanto, não constitui um viés. Assim, a detecção de uma doença prévia da tireóide não descarta o diagnóstico de TAA tipo 1, mas corrobora.

Outro possível viés de seleção poderia ser encontrado na composição do grupo II. Isto porque na TAA tipo 2 há dificuldade em se conhecer qual é o verdadeiro causador daquele processo destrutivo, pois tireoidites auto-imunes e subagudas podem acarretar também tireotoxicose. Entretanto, os casos de TAA tipo 2 não cursam freqüentemente com o quadro clínico doloroso visto nas tireoidites subagudas granulomatosas (de De Quervain). Além disso, as tireoidites auto-imunes, como a linfocítica silenciosa, apresentam, também, elevação moderada ou alta dos níveis séricos de auto-anticorpos antitireóideos, pelo menos em 50% dos pacientes¹⁸⁴⁻¹⁸⁷. No presente estudo, os indivíduos do grupo II ou não apresentavam qualquer auto-anticorpo sérico ou as reações foram fracamente positivas. Ainda, sobre a tireoidite subaguda linfocítica silenciosa, salienta-se que a prevalência desta é baixa¹⁸⁸ e, ao contrário do que foi encontrado no grupo II, acomete mais mulheres do que homens¹⁸⁹. Desse modo, os riscos de concomitância de TAA tipo 2 com outros tipos de tireodites no grupo II são mínimos.

Vale ressaltar que pode ter havido falha de seleção quanto ao gênero. Isto porque o grupo I apresentou predominância feminina (11:3) e no grupo II prevaleceram os homens (6:3). Como não há relatos na literatura, ao nosso conhecimento, sobre diferença significativa entre homens e mulheres, advogamos que esta disparidade possa ser explicada pelos 11 pacientes do banco de dados, em tireotoxicose, que não foram encontrados para o estudo.

Além das falhas inerentes às análises subjetivas, há um viés intrínseco ao método Doppler, que é a análise ultra-sonográfica bidimensional ao modo-B prévia, pois o examinador pode pressupor uma TAA tipo 1 quando

se observa nódulos e/ou bócio, e portanto, sobrevalorizar a análise subjetiva do padrão de vascularização. O efeito contrário também pode ocorrer quando não se detecta nódulos ou bócio, subestimando a vascularização. Para contornar este viés intrínseco ao método Doppler colorido, parâmetros objetivos, como a densidade de pixels coloridos (DPC) e a velocidade de pico sistólico (VPS), são valiosos e imparciais para distinguir os dois tipos de TAA, e conseqüentemente, minimizar os vícios de subjetividade e de conhecimento prévio da glândula ao modo-B.

O presente estudo não avaliou possíveis formas mistas de TAA, caracterizadas pela coexistência dos tipos 1 e 2²². Contudo, apesar da importância das formas mistas em nossa casuística, mais de 90% dos pacientes obtiveram boa resposta terapêutica utilizando apenas uma droga. Desse modo, mesmo “contaminando” os grupos selecionados, as formas mistas foram, provavelmente, infreqüentes e/ou não influenciaram no êxito do tratamento de ambos os grupos com TAA.

7 CONCLUSÕES

Ao final do presente estudo, concluímos que:

- A) A densidade de pixels coloridos (DPC) tem, isoladamente, boa capacidade para distinguir os dois tipos de TAA.
- B) Os melhores critérios objetivos na distinção entre TAA tipos 1 e 2 são: densidade de pixels coloridos (DPC) e velocidades de pico sistólico nas artérias tireóideas (VST).
- C) As análises subjetivas dos padrões de vascularização apresentam altos coeficientes de concordância, tanto intra-observadores quanto interobservadores.

8 ANEXOS

Anexo A - Pareceres dos Comitês de Ética em Pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido utilizado no presente estudo

Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
Av. João Naves de Ávila, nº 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica -
Uberlândia-MG -
CEP 38400-089 - ☎ (034) 235-2078 FONE/FAX (034) 239-4131

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Nº 067/03

Uberlândia, 04 de junho de 2003.

Ilmo(a) Sr.(a).
Prof.(a).Dr.(a). Paulo Tannús Jorge

Prezado(a). Professor(a),

Informamos-lhe que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia examinou e **APROVOU** o projeto de pesquisa "**Doppler colorido e Doppler de amplitude na diferenciação entre tireotoxicose induzida por amiodarona tipo I e tipo II**", protocolado sob o número **030/2003**, do qual V.Sa. figura como pesquisador responsável.

Em adendo, informamos que o prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma da Res. 196/96 CNS.

Prof. Dr. Alcino Eduardo Bonella
Coordenador do CEP/UFU

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14.04.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 085/04, intitulado: "Doppler colorido e Doppler de amplitude na diferenciação entre tireotoxicose induzida por amiodarona tipo I e tipo II" apresentado pelo Departamento de RADIOLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Dra. Maria Cristina Chammas

Pesquisador(a) Executante: Dr. Túlio Augusto Alves Macedo

CAPPesq, 14 de Abril de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº..... SEXO M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO.....
BAIRRO.....CIDADE.....
CEP.....TELEFONE (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº..... SEXO M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO...../...../.....
ENDEREÇO Nº APTO.....
BAIRROCIDADE
CEP.....TELEFONE (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Distinção entre os tipos 1 e 2 de tireotoxicose associada à amiodarona por meio de Dúplex-Doppler colorido.

PESQUISADOR: Maria Cristina Chammas

CARGO/FUNÇÃO: Médica assistente e Chefe do Setor de Ultra-sonografia do Instituto de Radiologia.

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Radiologia (INRAD)

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: Pesquisa sem risco.

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : doze meses

III - DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO SUJEITO DA PESQUISA OU SEU REPRESENTANTE LEGAL

Os pacientes que tomam amiodarona (medicação antiarrítmica) algumas vezes podem apresentar problemas no corpo humano, como no fígado, pulmões e tireóide. Para saber se estes problemas estão ocorrendo em uma pessoa que toma amiodarona, alguns exames são necessários para detectar bem cedo qualquer alteração.

Existem exames de sangue que são eficazes para ajudar o médico a detectar algum problema na tireóide. Estes exames são coletados como um exame de sangue comum, sendo necessário apenas o jejum.

Aqueles pacientes que têm algum problema na tireóide, detectado através destes exames de sangue, devem ser tratados. Muitos destes pacientes necessitam de mais exames de sangue e até mesmo ultra-sonografia. A ultra-sonografia é a mesma técnica utilizada para ver os bebês das mães grávidas.

Quando o paciente, usuário de amiodarona, tem uma doença da tireóide chamada hipertireoidismo, ele deve fazer exames de sangue e de ultra-sonografia para saber qual dos dois tipos desta doença tem. Um dos melhores exames de sangue, neste caso, é chamado dosagem de interleucina-6. Este exame é muito demorado (até duas semanas para ficar pronto) e muitas instituições não o fazem por causa da pouca solicitação e demora.

Nesta pesquisa serão feitos a dosagem de interleucina-6, a ultra-sonografia e outros exames comumente solicitados a muitos pacientes que têm problema de tireóide. Estes exames serão capazes de mostrar ao médico qual dos tipos da doença o paciente tem. O médico, então, terá mais chances de tratar o problema.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS

Os exames de sangue para avaliação de problemas da tireóide e a ultra-sonografia com Doppler colorido não têm riscos. Mesmo assim, todas as dúvidas das pessoas serão esclarecidas a qualquer hora. Para esclarecer qualquer dúvida, a pessoa pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis pelo projeto (item V).

Todos os benefícios desta pesquisa serão informados ao paciente, antes de cada exame, inclusive os exames que ele não faria se não estivesse participando (no caso, a dosagem de interleucina-6). É importante saber, que quase todos os exames desta pesquisa seriam solicitados a todos pacientes que tomam amiodarona rotineiramente.

Os resultados dos exames serão entregues apenas às pessoas envolvidas na pesquisa ou seus responsáveis legais. Todo o processo terá sigilo absoluto.

A pessoa que participa da pesquisa pode suspender sua participação quando quiser, sem que este fato implique em qualquer forma de constrangimento. Se ela desejar sair do estudo, não haverá nenhum prejuízo da assistência prestada.

Se alguma pessoa apresentar qualquer problema durante a realização dos exames, receberá instantaneamente assistência pelo pessoal do Hospital das Clínicas.

V. PARA CONTATO EM CASO DE QUALQUER DÚVIDA OU INTERCORRÊNCIAS

MARIA CRISTINA CHAMMAS

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Radiologia
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255
Cerqueira César - São Paulo
05403-001, SP - Brasil
Telefone: (11) 3069-7071
e-mail: cristina.chammas@hcnet.usp.br

TÚLIO AUGUSTO ALVES MACEDO

Rua Teodoro Sampaio, 383 apto. 1203
São Paulo - SP
05405-000
Telefone: (11) 3085-8083
e-mail: tamacedo@hotmail.com

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de .

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Anexo B - Gráficos para demonstração da distribuição das principais variáveis de dúplex-Doppler colorido

Gráfico 6 - Gráficos de probabilidade normal no grupo controle (N) para velocidade de pico sistólico nas artérias tireóideas (VST) e seus respectivos histogramas de distribuição, antes e após a conversão logarítmica

Gráfico 7 - Gráficos de probabilidade normal no grupo controle (N) para o índice de pulsatilidade (IP) e seus respectivos histogramas de distribuição, antes e após a conversão logarítmica

Gráfico 8 - Gráficos de probabilidade normal no grupo controle (N) para a densidade de pixels coloridos(DPC) e seus respectivos histogramas de distribuição, antes e após a conversão logarítmica

Anexo C - Tabelas complementares às apresentadas no corpo dos capítulos do presente estudo

Tabela 14 - Mediana e amplitude das análises laboratoriais nos grupos estudados, com valores expressos em unidades habituais - HCFMUSP/HCU - 2004 a 2005

	N ^a (n = 84)	A (n = 30)	I (n = 14)	II (n = 9)
TSH (mU/L)	2,25 (0,65-3,94)	1,61 (0,37-3,51)	0,03 (0,01-0,09)	0,03 (0,00-0,09)
T₃ (ng/dL)	140,3 (77,27-187,0)	100,0 (64,29-151,3)	203,9 (168,8-496,8)	224,7 (184,4-490,9)
T₄ (µg/dL)	8,55 (1,10-11,90)	11,00 (7,30-13,10)	15,48(12,90-20,97)	16,93 (15,28-23,09)
T₄L (ng/dL)	1,10 (0,70-1,60)	1,50 (0,90-1,80)	2,43 (1,80-4,60)	2,84 (2,23-6,40)
Razão T₃/T₄	16,41	9,09	13,17	13,27
IL6 (pg/ml)	2,14 (1,37-6,43)	2,22 (1,58-4,48)	2,21 (1,93-6,25)	2,30 (1,73-53,52)

NOTA: ^a N - grupo controle, A - eutireóideos em uso de amiodarona, I - em tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1, II - em tireotoxicose associada à amiodarona tipo 2.

^b treze indivíduos.

^c oito indivíduos.

Tabela 15 - Análise de sensibilidade, especificidade e índice de Youden para diferentes valores de corte da densidade de pixels coloridos (DPC), a partir dos quais seriam sugestivos de tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1

DPC (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Índice de Youden*
1,14	92,86	33,33	0,26
1,31	92,86	44,44	0,37
1,68	85,71	44,44	0,30
2,14	85,71	55,56	0,41
2,32	85,71	66,67	0,52
2,77	85,71	77,78	0,63
3,86	78,57	77,78	0,56
4,95	71,43	77,78	0,49
5,47	71,43	88,89	0,60
6,69	64,29	88,89	0,53
6,75	64,29	100,0	0,64
7,17	57,14	100,0	0,57
10,28	50,00	100,0	0,50
10,70	42,86	100,0	0,43
15,03	35,71	100,0	0,36
23,34	28,57	100,0	0,29

NOTA: * O valor máximo para o índice de Youden é de 1,00.

Tabela 16 - Análise de sensibilidade, especificidade e índice de Youden para diferentes valores de corte da velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea superior (VSTS), a partir dos quais seriam sugestivos de tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1

VSTS (cm/s)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Índice de Youden*
21,98	85,71	22,22	0,08
22,20	78,57	22,22	0,01
23,57	78,57	33,33	0,12
24,53	78,57	44,44	0,23
25,79	78,57	55,56	0,34
26,05	71,43	55,56	0,27
28,22	71,43	66,67	0,38
28,79	71,43	77,78	0,49
30,27	64,29	77,78	0,42
30,88	64,29	88,89	0,53
31,50	57,14	88,89	0,46
31,50	50,00	88,89	0,39
34,81	42,86	88,89	0,32
35,87	35,71	88,89	0,25
51,94	35,71	100,0	0,36
54,05	28,57	100,0	0,29

NOTA: * O valor máximo para o índice de Youden é de 1,00.

Tabela 17 - Análise de sensibilidade, especificidade e índice de Youden para diferentes valores de corte da velocidade de pico sistólico na artéria tireóidea inferior (VSTI), a partir dos quais seriam sugestivos de tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1

VSTI (cm/s)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Índice de Youden*
14,44	92,86	22,22	0,15
14,44	92,86	33,33	0,26
17,29	92,86	44,44	0,37
17,64	92,86	55,56	0,48
17,81	92,86	66,67	0,60
21,98	85,71	66,67	0,52
23,34	78,57	66,67	0,45
23,57	71,43	66,67	0,38
23,81	71,43	77,78	0,49
24,29	64,29	77,78	0,42
24,78	64,29	88,89	0,53
29,08	57,14	88,89	0,46
29,37	50,00	88,89	0,39
29,96	50,00	100,0	0,50
39,25	42,86	100,0	0,43
40,45	35,71	100,0	0,36
43,82	28,57	100,0	0,29

NOTA: * O valor máximo para o índice de Youden é de 1,00.

Tabela 18 - Análise de sensibilidade, especificidade e índice de Youden para diferentes valores de corte do volume tireóideo (VT), a partir dos quais seriam sugestivos de tireotoxicose associada à amiodarona tipo 1

VT (cm ³)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Índice de Youden*
11,59	92,86	22,22	0,15
12,18	92,86	33,33	0,26
13,33	92,86	44,44	0,37
14,73	92,86	55,56	0,48
15,03	85,71	55,56	0,41
16,12	78,57	55,56	0,34
16,78	71,43	55,56	0,27
17,46	71,43	66,67	0,38
17,64	71,43	77,78	0,49
18,36	71,43	100,0	0,71
21,33	64,29	100,0	0,64
28,79	57,14	100,0	0,57
32,46	50,00	100,0	0,50
33,45	42,86	100,0	0,43
44,26	35,71	100,0	0,36
54,60	28,57	100,0	0,29

NOTA: * O valor máximo para o índice de Youden é de 1,00.

Tabela 19 - Sumário dos resultados do estudo - HCFMUSP - 2004 a 2005

nSP	Nome	Sexo	Grupo	Reg.	Idade	VT	Nód.	VSTS	VSTI	DPC(%)	O1	O2	A-TPO	TRab(%)	IL-6	Trat.	Int-A	TSH(0)	T ₃ (0)	T ₄ (0)	T ₄ L(0)	TSH(f)	T ₃ (f)	T ₄ (f)	T ₄ L(f)	ISI(%)
1	WABC	F	N	MG00001	27	10,98	-	26,45	16,15	3,58	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	1,27	1,85	87,52	16,73	-	-	-	-	-
2	SFB	F	N	2226441E	31	9,07	-	23,00	13,55	3,08	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	1,68	2,43	122,27	18,02	-	-	-	-	-
3	LFC	F	N	MG00002	37	12,22	+	42,50	28,20	4,50	1/1	1/0	<35	<12	-	-	-	3,94	2,16	148,01	15,44	-	-	-	-	-
4	SGLM	F	N	MG00003	37	12,40	-	26,80	18,40	0,69	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	2,21	2,13	126,13	10,30	-	-	-	-	-
5	OCNO	F	N	MG00004	52	16,31	+	48,20	28,45	6,74	2/2	2/1	<35	<12	-	-	-	3,44	2,34	101,67	11,58	-	-	-	-	-
6	DAFP	F	N	MG00005	57	10,47	-	54,50	41,60	8,15	2/2	2/2	<35	<12	-	-	-	3,65	2,29	124,84	14,16	-	-	-	-	-
7	DBO	F	N	MG00006	59	21,57	-	35,15	19,05	0,45	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	2,33	1,85	151,87	16,73	-	-	-	-	-
8	GJ	M	N	MG00007	35	19,00	-	17,30	18,20	8,04	2/2	2/2	<35	<12	-	-	-	1,24	2,20	86,23	10,30	-	-	-	-	-
9	GGOA	M	N	MG00008	22	13,91	+	29,90	22,25	0,56	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	3,20	2,26	59,20	15,44	-	-	-	-	-
10	GLSA	F	N	542771E	44	11,47	-	33,45	22,90	1,62	0/0	0/0	<35	<12	96,92	-	-	3,51	2,17	148,01	15,44	-	-	-	-	-
11	GBS	F	N	2563211E	24	8,92	+	23,60	27,00	3,45	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	3,35	1,99	133,85	12,87	-	-	-	-	-
12	JNV	M	N	1243011E	32	10,66	+	18,60	22,25	37,42	2/2	2/2	<35	<12	-	-	-	1,15	2,20	88,80	10,30	-	-	-	-	-
13	ENV	F	N	MG00009	46	9,72	+	34,30	28,75	23,93	2/2	2/2	<35	<12	-	-	-	2,39	2,17	84,94	11,58	-	-	-	-	-
14	AGL	F	N	5010711E	54	18,20	+	39,35	33,20	2,86	1/1	2/2	<35	<12	-	-	-	2,00	1,80	91,38	10,30	-	-	-	-	-
15	AEGL	F	N	6336871E	38	12,47	+	29,20	24,75	7,62	1/0	1/1	<35	<12	-	-	-	1,96	2,29	123,55	12,87	-	-	-	-	-
16	DAF	M	N	MG00010	42	13,86	-	19,90	17,75	0,88	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	2,81	1,93	95,24	14,16	-	-	-	-	-
17	AVE	F	N	2520681E	33	18,65	-	28,00	23,35	3,18	0/1	0/0	<35	<12	80,38	-	-	2,68	1,96	109,40	16,73	-	-	-	-	-
18	MSS	F	N	9990909H	25	6,61	-	17,80	26,00	1,90	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	1,50	2,00	87,52	12,87	-	-	-	-	-
19	CFSS	F	N	9973153F	46	14,44	+	23,00	17,15	2,66	1/1	2/2	<35	<12	-	-	-	1,04	2,11	117,12	16,73	-	-	-	-	-
20	EFB	F	N	2022013K	53	14,49	-	31,40	21,90	2,58	0/0	0/1	<35	<12	75,77	-	-	1,15	2,23	101,67	12,87	-	-	-	-	-
21	JBSS	F	N	L312446659	55	8,00	-	24,60	27,55	4,26	2/1	1/1	<35	<12	-	-	-	1,71	2,46	100,39	11,58	-	-	-	-	-
22	MLSM	F	N	L312435320	43	7,97	+	49,50	28,35	17,20	2/2	2/3	<35	<12	-	-	-	1,58	2,00	110,68	14,16	-	-	-	-	-
23	MBR	F	N	2075759H	39	6,16	-	19,10	15,00	1,54	1/1	1/2	<35	<12	56,54	-	-	2,67	2,02	104,25	10,30	-	-	-	-	-
24	ALPG	F	N	MG00011	45	23,41	-	27,80	29,95	0,69	0/1	1/0	<35	<12	-	-	-	3,20	2,13	151,87	12,87	-	-	-	-	-
25	CAS	F	N	MG00012	39	8,82	-	25,50	17,65	1,30	0/0	0/1	<35	<12	-	-	-	3,51	2,33	123,55	15,44	-	-	-	-	-
26	CRO	F	N	MG00013	64	14,53	-	26,00	20,55	0,97	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	3,35	2,20	120,98	18,02	-	-	-	-	-
27	JFA	M	N	3363081E	47	10,26	-	25,20	19,35	3,61	1/1	1/0	<35	<12	88,46	-	-	1,15	2,03	61,78	15,44	-	-	-	-	-
28	MLAA	M	N	MG00014	29	14,93	-	15,75	10,85	0,63	1/1	0/0	<35	<12	69,62	-	-	1,39	2,29	74,65	16,73	-	-	-	-	-
29	MAS	F	N	MG00015	37	8,78	-	23,40	27,35	3,10	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	2,00	2,48	102,96	14,16	-	-	-	-	-
30	MLB	F	N	1573761E	67	12,70	+	37,00	28,00	18,58	2/2	2/3	<35	<12	-	-	-	1,96	2,36	133,85	11,58	-	-	-	-	-
31	MVC	F	N	MG00016	24	18,41	+	27,35	22,10	1,85	1/0	0/1	<35	<12	-	-	-	2,81	2,16	111,97	18,02	-	-	-	-	-
32	MVE	F	N	MG00017	34	7,54	+	14,95	23,90	2,53	2/2	2/2	<35	<12	-	-	-	2,68	1,86	132,56	12,87	-	-	-	-	-
33	MADVE	F	N	MG00018	54	37,03	+	27,90	32,50	7,01	1/2	1/1	<35	<12	-	-	-	3,19	2,43	106,82	9,01	-	-	-	-	-
34	MLV	F	N	9992232B	65	9,42	-	20,95	21,95	3,52	0/1	1/1	<35	<12	85,38	-	-	2,18	1,94	96,53	12,87	-	-	-	-	-
35	RBS	F	N	9987549E	36	4,46	-	18,20	15,85	18,64	2/2	2/2	<35	<12	-	-	-	1,82	2,42	150,58	15,44	-	-	-	-	-
36	LMBPS	F	N	9992233A	37	9,08	-	20,65	22,60	1,12	0/0	0/0	<35	<12	118,46	-	-	1,17	2,26	95,24	12,87	-	-	-	-	-
37	ACSP	F	N	9225191E	48	10,76	-	23,65	22,15	2,62	0/0	0/1	<35	<12	-	-	-	1,24	2,14	122,27	15,44	-	-	-	-	-
38	MJMS	F	N	9992231C	43	12,71	-	18,20	19,05	1,15	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	1,57	1,99	97,81	14,16	-	-	-	-	-
39	LAM	F	N	MG00019	25	11,15	-	20,45	10,00	0,70	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	2,33	2,28	91,38	18,02	-	-	-	-	-
40	ANLM	F	N	MG00020	34	7,36	-	18,60	24,60	0,63	0/0	1/0	<35	<12	-	-	-	2,23	2,03	86,23	12,87	-	-	-	-	-
41	MRF	M	N	4328621E	43	17,02	-	18,60	18,95	0,70	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	2,33	1,96	109,40	14,16	-	-	-	-	-
42	SFBS	F	N	8019561E	28	8,46	-	16,30	13,20	0,63	1/0	0/0	<35	<12	-	-	-	1,24	2,09	128,70	16,73	-	-	-	-	-
43	VJS	F	N	7644701E	46	20,14	+	30,90	53,10	3,65	1/2	1/2	<35	<12	-	-	-	3,35	2,23	113,26	11,58	-	-	-	-	-

continua

continuação

Tabela 19 - Sumário dos resultados do estudo - HCFMUSP - 2004 a 2005

nSP	Nome	Sexo	Grupo	Reg.	Idade	VT	Nód.	VSTS	VSTI	DPC(%)	O1	O2	A-TPO	TRAb(%)	IL-6	Trat.	Int-A	TSH(0)	T ₀ (0)	T ₀ (0)	T ₀ (f)	T ₀ (f)	T ₀ (f)	T ₀ (f)	T ₀ (f)
44	NAOP	F	N	7620021E	43	8,16	-	34,55	25,00	1,70	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	1,15	2,08	120,98	14,16	-	-	-	-
45	WBA	M	N	699781E	49	13,19	-	35,60	29,45	2,98	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	3,39	2,31	111,97	11,58	-	-	-	-
46	SBS	F	N	MG00021	45	10,40	-	37,30	35,45	3,16	1/1	1/2	<35	<12	-	-	-	2,00	2,37	110,68	16,73	-	-	-	-
47	SJFB	F	N	2397481E	33	8,77	-	15,65	19,35	2,92	0/0	0/1	<35	<12	-	-	-	1,96	2,16	100,39	11,58	-	-	-	-
48	VAB	F	N	MG00022	23	9,15	-	28,05	12,40	3,14	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	2,81	1,91	97,81	18,02	-	-	-	-
49	WPB	M	N	MG00023	57	28,25	-	40,50	18,30	4,59	2/1	1/1	<35	<12	-	-	-	2,68	2,08	133,85	12,87	-	-	-	-
50	SMG	F	N	7012581E	24	9,25	-	24,00	19,65	0,93	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	3,65	2,28	124,84	16,73	-	-	-	-
51	JM	M	N	13452897G	69	13,34	-	25,00	22,40	1,38	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	1,90	1,80	111,97	12,87	-	-	-	-
52	JAS	M	N	2803330B	51	21,74	-	20,90	25,95	2,69	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	1,72	2,17	93,95	12,87	-	-	-	-
53	MBS	M	N	9784176K	26	5,61	-	10,40	12,55	0,58	0/0	0/0	<35	<12	82,31	-	-	2,27	1,89	110,68	11,58	-	-	-	-
54	HJL	M	N	3246807*	41	17,14	+	23,30	16,10	1,06	0/2	1/1	<35	<12	-	-	-	1,82	2,17	131,27	14,16	-	-	-	-
55	WS	M	N	2658570G	49	22,07	-	19,60	20,35	2,29	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	3,63	2,20	124,84	15,44	-	-	-	-
56	LSRM	F	N	MG00024	39	18,35	+	27,85	29,05	1,43	0/0	0/1	<35	<12	-	-	-	2,84	1,80	64,35	18,02	-	-	-	-
57	ACS	M	N	MG00025	20	13,73	-	10,85	14,75	0,70	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	2,66	1,82	153,15	14,16	-	-	-	-
58	HMSQ	F	N	3343175G	48	7,06	-	34,90	26,65	1,43	0/0	1/1	<35	<12	-	-	-	3,33	2,08	101,67	12,87	-	-	-	-
59	PCP	M	N	1826636I	47	18,75	+	36,40	32,40	0,80	0/0	0/0	<35	<12	52,69	-	-	1,44	2,16	109,40	14,16	-	-	-	-
60	FRAP	M	N	1826641K	23	6,18	-	31,85	25,35	0,79	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	3,38	2,48	109,40	15,44	-	-	-	-
61	VAC	M	N	2615785H	46	12,02	-	15,95	11,90	1,72	1/1	1/1	<35	<12	62,31	-	-	1,34	2,40	132,56	15,44	-	-	-	-
62	SUP	F	N	9994074H	27	10,56	+	14,40	14,65	0,64	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	1,87	2,88	136,42	11,58	-	-	-	-
63	SDSO	F	N	13442106C	42	12,87	+	22,25	17,70	0,46	1/0	0/0	<35	<12	-	-	-	1,10	1,57	96,53	12,87	-	-	-	-
64	SVPF	F	N	3293042K	29	8,16	-	31,50	10,15	1,80	0/1	0/0	<35	<12	-	-	-	1,47	2,29	122,27	12,87	-	-	-	-
65	HFV	F	N	2171690K	63	12,75	+	22,10	27,00	1,72	2/2	2/2	<35	<12	-	-	-	2,43	1,97	120,98	16,73	-	-	-	-
66	WMP	M	N	7014383K	61	13,77	-	20,60	15,50	0,61	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	2,31	2,66	14,16	10,30	-	-	-	-
67	WBR	M	N	13638083C	69	8,92	-	20,40	27,20	1,08	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	0,68	2,19	114,54	14,16	-	-	-	-
68	TAMS	M	N	MG00026	28	12,65	-	29,90	21,30	7,62	2/2	1/2	<35	<12	-	-	-	2,04	2,16	88,80	18,02	-	-	-	-
69	TAL	F	N	MG00027	54	20,51	+	34,75	29,65	4,27	0/0	1/1	<35	<12	-	-	-	3,65	1,97	60,49	9,01	-	-	-	-
70	RBF	M	N	MG00028	45	9,80	-	22,70	12,10	0,64	2/1	0/0	<35	<12	91,92	-	-	3,93	2,13	129,99	15,44	-	-	-	-
71	TFODF	F	N	MG00029	37	6,86	-	13,05	17,85	2,07	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	0,77	2,59	87,52	14,16	-	-	-	-
72	AJO	M	N	MG00030	37	16,62	-	11,50	11,65	0,20	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	3,34	2,22	93,95	10,30	-	-	-	-
73	DFO	M	N	MG00031	39	16,47	-	25,25	18,50	2,08	1/1	0/0	<35	<12	-	-	-	2,75	1,22	57,92	11,58	-	-	-	-
74	BRM	M	N	MG00032	20	8,29	-	30,80	14,10	1,50	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	2,54	2,17	123,55	10,30	-	-	-	-
75	RM	M	N	MG00033	37	16,71	+	24,00	18,55	4,63	2/2	1/1	<35	<12	-	-	-	0,65	2,43	87,52	12,87	-	-	-	-
76	AMF	F	N	MG00034	48	18,35	+	28,65	11,40	0,20	2/1	2/1	<35	<12	-	-	-	2,59	2,17	128,70	16,73	-	-	-	-
77	AFFS	F	N	MG00035	40	10,30	-	27,80	18,45	4,60	2/2	1/1	<35	<12	-	-	-	1,76	2,14	108,11	11,58	-	-	-	-
78	ITM	F	N	MG00036	64	15,75	+	36,55	36,40	7,68	0/0	1/1	<35	<12	-	-	-	1,72	1,82	64,35	14,16	-	-	-	-
79	ESBF	M	N	L311123982	27	13,87	+	14,55	8,00	0,18	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	2,84	2,19	123,55	11,58	-	-	-	-
80	RJS	M	N	L311328792	27	11,68	-	17,75	11,40	1,94	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	2,66	1,20	72,07	9,01	-	-	-	-
81	LSC	M	N	L312484989	56	10,21	-	19,70	22,60	4,84	1/1	0/0	<35	<12	-	-	-	3,33	1,85	106,82	10,30	-	-	-	-
82	JLFN	M	N	L349823498	47	8,22	+	31,70	22,95	0,61	0/0	1/0	<35	<12	-	-	-	0,81	2,22	124,84	14,16	-	-	-	-
83	AMJA	F	N	2827346E	69	28,70	+	25,60	12,20	4,15	2/2	2/1	<35	<12	247,31	-	-	0,68	1,19	135,14	20,59	-	-	-	-
84	TRD	F	N	L312348392	21	6,62	+	19,90	13,90	0,20	0/0	1/0	<35	<12	-	-	-	2,87	2,19	127,41	11,58	-	-	-	-
85	NPC	M	A	55384729D	53	23,40	-	22,40	18,50	5,89	1/2	1/1	61	<12	80,38	-	-	3,19	1,69	142,86	19,31	-	-	-	-
86	MJFS	F	A	3157830F	71	11,47	+	26,05	23,10	15,46	2/2	2/3	>3000	<12	-	-	-	1,83	1,46	136,42	21,88	-	-	-	-
87	LGF	M	A	5178146C	66	7,26	-	35,15	19,10	3,14	1/2	1/2	<35	<12	-	-	-	1,79	1,74	136,42	18,02	-	-	-	-
88	PSS	M	A	7192101E	50	23,11	-	13,65	18,40	1,15	0/0	1/0	<35	<12	-	-	-	3,20	1,48	167,31	15,44	-	-	-	-
89	JBS	F	A	6013681E	80	14,21	-	26,00	39,50	0,96	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	2,40	1,91	126,13	11,58	-	-	-	-

continua

conclusão

Tabela 19 - Sumário dos resultados do estudo - HCFMUSP - 2004 a 2005

nSP	Nome	Sexo	Grupo	Reg.	Idade	VT	Nód.	VSTS	VSTI	DPC(%)	O1	O2	A-TPO	TRAb(%)	IL-6	Trat.	Int-A	TSH(0)	T ₃ (0)	T ₄ (0)	T ₃ L(0)	TSH(f)	T ₃ (f)	T ₄ (f)	T ₃ L(f)	¹³¹ I(%)
90	JGS	F	A	5981341E	68	17,52	-	35,15	31,20	0,96	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	3,20	2,33	104,25	11,58	-	-	-	-	-
91	MJOS	F	A	5383400C	58	31,76	+	19,90	25,45	8,21	1/2	2/2	<35	<12	66,54	-	-	3,51	2,14	93,95	11,58	-	-	-	-	-
92	NF	F	A	2217177G	69	18,91	-	25,85	20,35	1,31	1/1	1/1	<35	<12	172,31	-	-	3,19	2,17	119,69	12,87	-	-	-	-	-
93	SBS	M	A	2153804F	63	25,27	+	30,75	16,05	3,85	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	1,61	1,36	140,28	20,59	-	-	-	-	-
94	GRS	M	A	13595236D	59	22,22	-	15,75	13,10	1,43	1/1	1/1	<35	<12	60,77	-	-	1,41	1,43	157,01	20,59	-	-	-	-	-
95	OV	M	A	3280202C	70	31,09	+	18,70	21,80	1,75	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	0,60	1,39	144,14	20,59	-	-	-	-	-
96	ZJP	F	A	5006611A	59	21,32	+	16,00	11,45	7,21	1/2	1/2	<35	<12	-	-	-	0,68	1,82	154,44	20,59	-	-	-	-	-
97	MAC	M	A	1311328282	72	13,97	+	20,80	30,70	4,48	0/0	1/2	<35	<12	-	-	-	2,20	1,94	162,16	11,58	-	-	-	-	-
98	ASMP	M	A	5299810J	54	15,43	-	18,50	23,90	0,78	2/1	1/1	<35	<12	-	-	-	1,60	2,25	127,41	16,73	-	-	-	-	-
99	JJC	M	A	5353525F	61	12,51	-	21,20	15,85	0,74	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	2,42	1,29	110,68	18,02	-	-	-	-	-
100	JMF	M	A	5164741J	61	15,12	-	20,05	13,50	1,87	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	2,01	1,48	120,98	19,31	-	-	-	-	-
101	HQLS	F	A	5156601K	61	19,03	-	22,50	16,35	1,90	1/0	0/1	<35	<12	85,38	-	-	0,60	2,02	123,55	14,16	-	-	-	-	-
102	SMG	M	A	5216697F	75	15,14	-	25,55	18,40	1,12	0/0	1/0	<35	<12	-	-	-	0,62	1,66	168,60	23,17	-	-	-	-	-
103	CSOR	F	A	5366402I	69	43,41	+	26,85	13,25	0,89	1/1	1/1	<35	<12	85,38	-	-	0,45	1,46	119,69	20,59	-	-	-	-	-
104	APR	M	A	5246581A	71	15,64	+	20,25	8,95	0,52	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	1,20	1,19	158,30	12,87	-	-	-	-	-
105	NPC	M	A	55384729D	53	23,40	-	22,40	18,50	5,89	1/1	1/1	38,00	<12	-	-	-	1,53	1,69	142,86	19,31	-	-	-	-	-
106	PSS	M	A	7192101E	50	23,11	-	13,65	18,40	1,15	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	2,90	1,60	168,60	20,59	-	-	-	-	-
107	JBS	F	A	L312446659	80	14,21	-	26,00	39,50	0,96	0/0	0/0	<35	<12	-	-	-	1,02	159,59	21,88	-	-	-	-	-	-
108	JGS	F	A	5981341E	68	17,52	-	35,15	31,20	0,96	1/1	1/1	<35	<12	90,38	-	-	2,40	1,97	122,27	19,31	-	-	-	-	-
109	MJOS	F	A	2803330B	58	31,76	+	19,90	25,45	8,21	1/1	2/2	<35	<12	-	-	-	2,90	1,66	168,60	21,88	-	-	-	-	-
110	NF	F	A	9784176K	69	18,91	-	25,85	20,35	1,31	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	0,37	1,17	153,15	20,59	-	-	-	-	-
111	SBS	M	A	3246807A	63	25,27	+	30,75	16,05	3,85	1/1	1/1	<35	<12	98,85	-	-	1,61	1,36	140,28	20,59	-	-	-	-	-
112	GRS	M	A	2658570G	59	22,22	-	15,75	13,10	1,43	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	1,41	1,43	157,01	20,59	-	-	-	-	-
113	OV	M	A	3280202C	70	31,09	+	18,70	21,80	1,75	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	0,60	1,39	144,14	20,59	-	-	-	-	-
114	ZJP	F	A	2217177G	59	21,32	+	16,00	11,45	7,21	1/1	1/1	<35	<12	-	-	-	0,67	0,99	118,40	19,31	-	-	-	-	-
115	HMBC	F	I	28991001K	58	14,96	-	31,45	29,00	2,78	1/1	1/0	<35	>12	141,54	MMZ	Sim	0,03	3,05	168,60	23,17	0,50	1,69	133,85	11,58	2,0
116	TM	M	I	5356139K	72	54,58	-	14,65	21,95	1,31	1/1	1/1	<35	<12	240,38	MMZ	Sim	0,06	2,60	175,03	33,46	0,70	1,09	129,99	10,30	4,0
117	MLFM	F	I	5164721E	56	32,53	+	53,85	57,10	63,12	3/3	3/3	267	>12	107,69	MMZ	Sim	0,03	7,65	177,61	25,74	17,40	1,34	19,31	2,57	10,0
118	PP	M	I	55370425B	71	18,45	+	34,65	30,00	0,66	0/0	0/0	<35	>12	77,31	MMZ	Sim	0,03	2,62	166,02	24,45	11,80	1,39	28,31	11,58	2,0
119	MACM	F	I	2128296E	88	33,61	+	22,05	24,85	5,49	2/2	1/1	63,00	<12	77,31	MMZ	Sim	0,06	2,85	168,60	26,45	0,60	1,36	145,43	24,45	2,0
120	MMT	F	I	3059724F	63	55,94	+	63,40	40,30	3,85	2/2	1/2	135	>12	75,77	PTU	Sim	0,03	3,59	218,89	27,45	0,30	2,25	144,14	24,45	2,0
121	SF	M	I	13462411C	77	14,70	+	31,60	23,25	6,78	2/2	2/2	72,00	<12	101,35	MMZ	Sim	0,03	2,66	240,67	59,20	1,90	1,22	148,01	21,88	2,0
122	EBC	F	I	5195951I	81	44,06	+	28,85	43,80	10,25	2/2	1/2	<35	<12	85,38	MMZ	Sim	0,03	3,53	216,62	30,89	1,90	1,59	72,07	7,72	8,0
123	AAJS	F	I	2091589D	61	131,89	+	51,80	76,95	23,39	2/3	2/2	<35	<12	74,23	PTU	Sim	0,03	3,33	229,22	36,80	0,30	2,17	142,86	15,44	5,0
124	ZJP	F	I	5006611A	59	21,32	+	16,00	11,45	7,21	1/2	1/1	<35	>12	81,54	MMZ	Sim	0,09	3,39	269,88	29,74	0,67	0,99	118,40	19,31	3,0
125	MVS	F	I	3182486H	36	8,07	-	25,85	23,70	10,72	2/2	2/2	<35	<12	187,69	MMZ	Sim	0,04	3,23	182,75	36,04	2,13	1,49	137,71	16,73	3,0
126	MARS	F	I	5375656C	65	28,85	+	30,85	17,75	15,00	3/3	3/3	<35	<12	84,62	MMZ	Sim	0,08	2,86	205,33	31,60	0,84	1,62	112,80	10,30	2,0
127	OMO	F	I	3015135D	77	85,09	+	72,05	55,65	28,57	3/3	3/3	<35	<12	75,77	MMZ	Sim	0,03	2,86	230,37	57,92	0,96	1,23	124,40	11,29	4,0
128	RSAC	F	I	5385570A	64	16,11	-	62,55	39,20	61,94	3/3	3/3	<35	>12	151,54	MMZ	Sim	0,01	3,54	193,05	37,32	11,60	1,72	95,24	10,30	3,0
129	MPS	M	II	5371218E	60	16,84	-	22,25	13,10	0,47	1/0	1/0	<35	<12	96,15	Prednisona	Não	0,09	2,89	216,02	32,03	0,97	1,31	136,42	21,88	3,0
130	ROM	F	II	13549388D	27	13,33	-	28,20	23,65	1,67	1/1	0/0	<35	<12	77,31	Prednisona	Não	0,03	4,24	292,15	82,37	0,69	1,36	115,83	15,44	0,5
131	ROC	M	II	2165987C	75	6,69	-	12,20	14,50	1,00	0/0	0/0	<35	>12	66,54	Prednisona	Sim	0,03	3,46	217,90	42,32	6,30	1,11	18,02	109,40	3,0
132	SC	M	II	5202830E	48	11,64	-	26,00	29,50	6,72	1/1	0/1	<35	>12	2058,46	Pred+MMZ	Sim	0,03	7,56	293,44	82,37	0,44	0,51	19,31	7,72	3,0
133	CMB	F	II	5006496B	42	17,62	-	24,55	17,55	1,00	0/0	0/0	<35	<12	85,38	Prednisona	Não	0,03	4,40	297,21	36,60	6,18	1,56	127,41	16,73	1,0
134	ILS	F	II	5336227B	39	12,14	-	35,75	24,35	4,95	1/1	1/1	45,00	<12	91,92	Prednisona	Sim	0,02	3,46	273,75	35,74	0,33	2,02	122,27	14,16	3,0
135	FRF	M	II	5323418F	69	17,41	-	30,40	17,25	1,14	1/0	0/0	40,00	<12	153,46	Prednisona	Não	0,05	2,84	196,62	32,74	1,06	1,28	140,28	14,16	2,8
136	ASS	M	II	5063285D	73	11,45	-	18,00	9,60	2,14	1/1	1/1	<35	<12	77,31	Prednisona	Não	0,03	2,99	197,31	28,74	0,80	1,39	155,73	23,17	2,9
137	FVAM	M	II	5295700D	62	18,29	-	23,55	14,40	2,31	0/0	0/0	<35	<12	102,31	Pred+MMZ	Sim	0,01	4,06	214,13	52,77	9,41	1,39	131,27	9,52	3,0

NOTA: nSP: número do sujeito da pesquisa; Reg.: registro; Nód.: nódulo; DPC: densidade de pixéis coloridos; O1: observações do pesquisador 1; O2: observações do pesquisador 2; A-TPO: antiperoxidase; Trat.: tratamento; Int-A: interrupção do uso de amiodarona; ¹³¹I: captação de ¹³¹I em 24 horas.

9 REFERÊNCIAS

1. Reiffel JA, Estes NA, III, Waldo AL, Prystowsky EN, DiBianco R. A consensus report on antiarrhythmic drug use. *Clin Cardiol*. 1994;17(3):103-16.
2. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, Goyal R, Deeb GM, Bolling SF, Pagani FD, Bitar C, Meissner MD, Morady F. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med*. 1997;337(25):1785-91.
3. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(13):913-20.
4. Quaglini D, Ha HR, Duner E, Bruttomesso D, Bigler L, Follath F, Realdi G, Pettenazzo A, Baritussio A. Effects of metabolites and analogs of amiodarone on alveolar macrophages: structure-activity relationship. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287(2):438-47.
5. Iskandar SB, bi-Saleh B, Keith RL, Byrd RP, Jr., Roy TM. Amiodarone-induced alveolar hemorrhage. *South Med J*. 2006;99(4):383-7.
6. Kaushik S, Hussain A, Clarke P, Lazar HL. Acute pulmonary toxicity after low-dose amiodarone therapy. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(5):1760-1.
7. Donaldson L, Grant IS, Naysmith MR, Thomas JS. Acute amiodarone-induced lung toxicity. *Intensive Care Med*. 1998;24(6):626-30.
8. Verswijvel G, Franssens Y, Deraemaeker L, Leyssens G, Govaerts E, Theunissen P. Amiodarone induced pulmonary toxicity. *J Belge Radiol*. 1998;81(1):9-10.
9. Pitcher WD. Amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Med Sci*. 1992;303(3):206-12.
10. Singhal A, Ghosh P, Khan SA. Low dose amiodarone causing pseudo-alcoholic cirrhosis. *Age Ageing*. 2003;32(2):224-5.
11. Morales AI, Barata JD, Bruges M, Arevalo MA, Gonzalez de Buitrago JM, Palma P, Branco P, Perez-Barriocanal F. Acute renal toxic effect of amiodarone in rats. *Pharmacol Toxicol*. 2003;92(1):39-42.
12. Costa C, Barbaro M, Catania S, Silvani V, Germano MP. Cytotoxicity evaluation after coexposure to perchloroethylene and selected peroxidant drugs in rat hepatocytes. *Toxicol In Vitro*. 2004;18(1):37-44.
13. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med*. 1997;126(1):63-73.

14. Iudica-Souza C, Burch H. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Endocrinologist*. 1999;9(3):216-27.
15. Fuks AG, Vaisman M, Buescu A. Thyroid dysfunction and cardiological management in patients receiving amiodarone. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(6):523-32.
16. de Barros MA, Maciel RM. Prospective study of the effects of amiodarone on thyroid function in chagasic patients in an area of iodine deficiency. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1994;27(3):149-55.
17. Pavan R, Jesus AM, Maciel LM. Amiodarone and the thyroid. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(1):176-82.
18. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman L, Pinchera A. Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res*. 1987;26(1-4):158-71.
19. Nademanee K, Piwonka RW, Singh BN, Hershman JM. Amiodarone and thyroid function. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989;31(6):427-37.
20. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, Lenziardi M, Fay M, Pacchiarotti A, Aronin N, Macchia E, Haffajee C, Odoguardi L, Love J, Bigalli A, Baschieri L, Pinchera A, Braverman L. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med*. 1984;101(1):28-34.
21. Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J*. 2000;76(893):133-40.
22. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev*. 2001;22(2):240-54.
23. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation-Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):854-906.
24. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for

- rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
25. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155(5):469-73.
 26. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet*. 1987;1(8532):526-9.
 27. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74(3):236-41.
 28. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid*. 2001;11(5):511-9.
 29. Jod-Basedow (or jod-Coindet). *N Engl J Med*. 1973;288(2):105-6.
 30. Lombardi A, Martino E, Braverman L. Amiodarone and the thyroid. *Thyroid Today*. 1990;13(1):1-7.
 31. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med*. 2005;118(7):706-14.
 32. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(2):423-7.
 33. Roti E, Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Braverman LE. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone. A possible consequence of a destructive process in the thyroid. *Arch Intern Med*. 1993;153(7):886-92.
 34. Chiovato L, Martino E, Tonacchera M, Santini F, Lapi P, Mammoli C, Braverman LE, Pinchera A. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology*. 1994;134(5):2277-82.
 35. ICCIDD - International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorder. Iodine nutrition in the world [Internet]. 2003 [Cited 2005 Jun 20]; [2 screens]. Available from: <http://www.people.virginia.edu/~jtd/iccidd/mi/cidds.html>.
 36. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart*. 1998;79(2):121-7.
 37. Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid*. 2001;11(5):493-500.

38. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):2930-3.
39. Correa-Filho HR, Vieira JBF, Silva YSP, Coelho GE, Cavalcante FAC, Pereira MPL. Endemic goiter prevalence survey in Brazilian schoolchildren 6 to 14 years old, 1994-1996. *Pan Am J Public Health.* 2002;12(5):317-26.
40. Duarte GC, Tomimori EK, Boriolli RA, Ferreira JE, Catarino RM, Camargo RY, Medeiros-Neto G. Echographic evaluation of the thyroid gland and urinary iodine concentration in school children from various regions of the State of Sao Paulo, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(6):842-8.
41. Esteves RZ. *Determinação da excreção urinária de iodo em escolares brasileiros* [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 1997.
42. Knobel M, Medeiros-Neto G. Disorders associated to chronic iodine deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(1):53-61.
43. Pretell EA. Thyromobil project in Latin America: Report of the study in Brazil. 2000. Brasília, Ministério da Saúde.
44. Rossi AC, Tomimori E, Camargo R, Medeiros-Neto G. Searching for iodine deficiency disorders in schoolchildren from Brazil: the Thyromobil project. *Thyroid.* 2001;11(7):661-3.
45. Santos LMP. *Bibliografia sobre deficiências de micronutrientes no Brasil - 1990 a 2000: Iodo e Bócio Endêmico*. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil - Organização Pan-Americana da Saúde; 2002.
46. Donnelly EF, Geng L, Wojcicki WE, Fleischer AC, Hallahan DE. Quantified power Doppler US of tumor blood flow correlates with microscopic quantification of tumor blood vessels. *Radiology.* 2001;219(1):166-70.
47. Cheng WF, Chen CA, Lee CN, Wei LH, Hsieh FJ, Hsieh CY. Vascular endothelial growth factor and prognosis of cervical carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2000;96(5 Pt 1):721-6.
48. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli A, Manetti L, Tanda ML, Gasperi M, Martino E. Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow doppler sonography. *Eur J Endocrinol.* 1999;140(5):452-6.
49. Clark KJ, Cronan JJ, Scola FH. Color Doppler sonography: anatomic and physiologic assessment of the thyroid. *J Clin Ultrasound.* 1995;23(4):215-23.
50. Hodgson KJ, Lazarus JH, Wheeler MH, Woodcock JP, Owen GM, McGregor AM, Hall R. Duplex scan-derived thyroid blood flow in euthyroid and hyperthyroid patients. *World J Surg.* 1988;12(4):470-5.

51. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Mazzeo S, Vitti P, Burelli A, Bartolozzi C, Martino E. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid*. 1997;7(4):541-5.
52. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, Brogioni S, Cosci C, Aghini-Lombardi F, Ceccarelli C, Pinchera A, Bartalena L, Braverman LE. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(7):635-40.
53. Eaton SE, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, Bennet WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(1):33-8.
54. Wong R, Cheung W, Stockigt JR, Topliss DJ. Heterogeneity of amiodarone-induced thyrotoxicosis: evaluation of colour-flow Doppler sonography in predicting therapeutic response. *Intern Med J*. 2003;33(9-10):420-6.
55. Coindet JF. Nouvelles recherches sur les effets de l'iode et sur les précautions à suivre dans le traitement du goître par ce nouveau remède. *Ann Chim Phys*. 1821;16(2):345-56 apud Carpenter KJ. David Marine and the problem of goiter. *J Nutr*. 2005;135(4):675-680.
56. Charlier R, Deltour G, Tondeur RK, Binon FK. Studies in the benzofuran series. VII. Preliminary pharmacological study of 2-butyl-3-(3,5-diiodo-4-beta-N-diethylaminoethoxybenzoyl)-benzofuran. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1962;139:255-64.
57. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington: National Academies Press; 2000. Chapter 8, p.258-89: Iodine.
58. Jonckheer MH, Blockx P, Kaivers R, Wyffels G. Hyperthyroidism as a possible complication of the treatment of ischemic heart disease with amiodarone. *Acta Cardiol*. 1973;28(2):192-200.
59. Miaskiewicz SL, Amico JA, Follansbee WP, Levey GS. Amiodarone-associated thyrotoxicosis masquerading as painful thyroiditis. *Ann Intern Med*. 1987;107(1):118-9.
60. Leung PM, Quinn ND, Belchetz PE. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: not a benign condition. *Int J Clin Pract*. 2002;56(1):44-6.
61. Lambert M, Unger J, De NP, Brohet C, Gangji D. Amiodarone-induced thyrotoxicosis suggestive of thyroid damage. *J Endocrinol Invest*. 1990;13(6):527-30.
62. Farwell AP, Abend SL, Huang SK, Patwardhan NA, Braverman LE. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *JAMA*. 1990;263(11):1526-8.

63. Martino E, Aghini-Lombardi F, Lippi F, Baschieri L, Safran M, Braverman LE, Pinchera A. Twenty-four hour radioactive iodine uptake in 35 patients with amiodarone associated thyrotoxicosis. *J Nucl Med*. 1985;26(12):1402-7.
64. Martino E, Bartalena L, Mariotti S, Aghini-Lombardi F, Ceccarelli C, Lippi F, Piga M, Loviselli A, Braverman L, Safran M, . Radioactive iodine thyroid uptake in patients with amiodarone-iodine-induced thyroid dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1988;119(2):167-73.
65. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E, Brogioni S, Pardini E, Pellegrini G, Parkes AB, Lazarus JH, Pinchera A, Braverman LE. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(7):643-8.
66. Rubin JM, Adler RS, Fowlkes JB, Spratt S, Pallister JE, Chen JF, Carson PL. Fractional moving blood volume: estimation with power Doppler US. *Radiology*. 1995;197(1):183-90.
67. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology*. 1994;190(3):853-6.
68. Meyerowitz CB, Fleischer AC, Pickens DR, Thurman GB, Borowsky AD, Thirsk G, Hellerqvist CG. Quantification of tumor vascularity and flow with amplitude color Doppler sonography in an experimental model: preliminary results. *J Ultrasound Med*. 1996;15(12):827-33.
69. Amico JA, Richardson V, Alpert B, Klein I. Clinical and chemical assessment of thyroid function during therapy with amiodarone. *Arch Intern Med*. 1984;144(3):487-90.
70. Norman MF, Lavin TN. Antagonism of thyroid hormone action by amiodarone in rat pituitary tumor cells. *J Clin Invest*. 1989;83(1):306-13.
71. Cody V, Luft J. Structure-activity relationships of antiarrhythmic agents: crystal structure of amiodarone hydrochloride and two derivatives, and their conformational comparison with thyroxine. *Acta Crystallogr B*. 1989;45(2):172-8.
72. Kannan R, Ookhtens M, Chopra IJ, Singh BN. Effects of chronic administration of amiodarone on kinetics of metabolism of iodothyronines. *Endocrinology*. 1984;115(5):1710-6.
73. Pekary AE, Hershman JM, Reed AW, Kannon R, Wang YS. Amiodarone inhibits T4 to T3 conversion and alpha-glycerophosphate dehydrogenase and malic enzyme levels in rat liver. *Horm Metab Res*. 1986;18(2):114-8.
74. Sogol PB, Hershman JM, Reed AW, Dillmann WH. The effects of amiodarone on serum thyroid hormones and hepatic thyroxine 5'-monodeiodination in rats. *Endocrinology*. 1983;113(4):1464-9.

75. Kerin NZ, Blevins RD, Benaderet D, Faitel K, Jarandilla R, Garfinkel C, Klein S, Rubenfire M. Relation of serum reverse T3 to amiodarone antiarrhythmic efficacy and toxicity. *Am J Cardiol*. 1986;57(1):128-30.
76. Hershman JM, Nademanee K, Sugawara M, Pekary AE, Ross R, Singh BN, DiStefano JJ, III. Thyroxine and triiodothyronine kinetics in cardiac patients taking amiodarone. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986;111(2):193-9.
77. Nademanee K, Singh BN, Callahan B, Hendrickson JA, Hershman JM. Amiodarone, thyroid hormone indexes, and altered thyroid function: long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1986;58(10):981-6.
78. Gammage MD, Franklyn JA. Amiodarone and the thyroid. *Q J Med*. 1987;62(238):83-6.
79. Rao RH, Buckell HM, Rege VP, Spathis GS. Thyrotropin hyperresponsiveness to TRH despite hyperthyroxinemia in amiodarone-treated subjects. *Metabolism*. 1987;36(11):1086-90.
80. Franklyn JA, Gammage MD, Sheppard MC. Amiodarone and thyroid hormone effects on anterior pituitary hormone gene expression. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987;27(3):373-82.
81. Figge HL, Figge J. The effects of amiodarone on thyroid hormone function: a review of the physiology and clinical manifestations. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(7):588-95.
82. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev*. 1982;3(2):164-217.
83. Bagchi N, Brown TR, Schneider DS, Banerjee SK. Effect of amiodarone on rat heart myosin isoenzymes. *Circ Res*. 1987;60(4):621-5.
84. Bakker O, Hudig F, Meijssen S, Wiersinga WM. Effects of triiodothyronine and amiodarone on the promoter of the human LDL receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;249(2):517-21.
85. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli A, Raggi F, Ultimieri F, Cosci C, Vitale M, Fenzi G, Martino E. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(1):59-64.
86. Wiersinga WM, Trip MD. Amiodarone and thyroid hormone metabolism. *Postgrad Med J*. 1986;62(732):909-14.
87. Rani CS. Amiodarone effects on thyrotropin receptors and responses stimulated by thyrotropin and carbachol in cultured dog thyroid cells. *Endocrinology*. 1990;127(6):2930-7.

88. Disatnik MH, Shainberg A. Regulation of beta-adrenoceptors by thyroid hormone and amiodarone in rat myocardial cells in culture. *Biochem Pharmacol.* 1991;41(6-7):1039-44.
89. Hartong R, Wiersinga WM, Plomp TA. Amiodarone reduces the effect of T3 on beta adrenergic receptor density in rat heart. *Horm Metab Res.* 1990;22(2):85-9.
90. Vagenakis AG, Wang CA, Burger A, Maloof F, Braverman LE, Ingbar SH. Iodide-induced thyrotoxicosis in Boston. *N Engl J Med.* 1972;287(11):523-7.
91. Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine (Baltimore).* 1983;62(1):1-20.
92. Fountoulakis S, Tsatsoulis A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(4):397-409.
93. Bagchi N, Brown TR, Sundick RS. Thyroid cell injury is an initial event in the induction of autoimmune thyroiditis by iodine in obese strain chickens. *Endocrinology.* 1995;136(11):5054-60.
94. Mooij P, de Wit HJ, Drexhage HA. An excess of dietary iodine accelerates the development of a thyroid-associated lymphoid tissue in autoimmune prone BB rats. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993;69(2):189-98.
95. Rasooly L, Burek CL, Rose NR. Iodine-induced autoimmune thyroiditis in NOD-H-2h4 mice. *Clin Immunol Immunopathol.* 1996;81(3):287-92.
96. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, Tsatsoulis A. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid.* 2003;13(5):485-9.
97. Tsatsoulis A, Johnson EO, Andricula M, Kalogera C, Svarna E, Spyroy P, Seferiadis K, Tsolas O. Thyroid autoimmunity is associated with higher urinary iodine concentrations in an iodine-deficient area of Northwestern Greece. *Thyroid.* 1999;9(3):279-83.
98. Premawardhana LD, Parkes AB, Smyth PP, Wijeyaratne CN, Jayasinghe A, de Silva DG, Lazarus JH. Increased prevalence of thyroglobulin antibodies in Sri Lankan schoolgirls--is iodine the cause? *Eur J Endocrinol.* 2000;143(2):185-8.
99. Lind P, Kumnig G, Heinisch M, Igerc I, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gomez I, Unterweger O, Aigner H. Iodine supplementation in Austria: methods and results. *Thyroid.* 2002;12(10):903-7.
100. Burikhanov RB, Matsuzaki S. Excess iodine induces apoptosis in the thyroid of goitrogen-pretreated rats in vivo. *Thyroid.* 2000;10(2):123-9.

101. Vitale M, Di MT, D'Ascoli F, Salzano S, Bogazzi F, Fenzi G, Martino E, Rossi G. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology*. 2000;141(2):598-605.
102. Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev*. 2002;1(1-2):97-103.
103. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Lenziardi M, Baschieri L, Braverman LE, Pinchera A. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest*. 1986;9(3):201-7.
104. Gill J, Heel RC, Fitton A. Amiodarone. An overview of its pharmacological properties, and review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs*. 1992;43(1):69-110.
105. Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Salvi M, Roti E. Subclinical hypothyroidism, overt thyrotoxicosis and subclinical hypothyroidism: the subsequent phases of thyroid function in a patient chronically treated with amiodarone. *J Endocrinol Invest*. 1992;15(11):853-5.
106. Agosti R. Sclero-atrophic thyroiditis caused by amiodarone. *Pathologica*. 1988;80(1068):477-82.
107. Reichert LJ, de Rooy HA. Treatment of amiodarone induced hyperthyroidism with potassium perchlorate and methimazole during amiodarone treatment. *BMJ*. 1989;298(6687):1547-8.
108. Kaplan J, Ish-Shalom S. Goiter and hypothyroidism during re-treatment with amiodarone in a patient who previously experienced amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med*. 1991;90(6):750-2.
109. Davies PH, Franklyn JA, Sheppard MC. Treatment of amiodarone induced thyrotoxicosis with carbimazole alone and continuation of amiodarone. *BMJ*. 1992;305(6847):224-5.
110. Roti E, Bianconi L, De CF, Minelli R, Tosi C, Gardini E, Salvi M, Braverman LE. Thyroid ultrasonography in patients with a previous episode of amiodarone induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 1994;17(4):259-62.
111. Nakajima K, Yamazaki K, Yamada E, Kanaji Y, Kosaka S, Sato K, Takano K. Amiodarone stimulates interleukin-6 production in cultured human thyrocytes, exerting cytotoxic effects on thyroid follicles in suspension culture. *Thyroid*. 2001;11(2):101-9.
112. Ajjan RA, Watson PF, Weetman AP. Cytokines and thyroid function. *Adv Neuroimmunol*. 1996;6(4):359-86.

113. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Rago T, Vitti P, Pinchera A, Martino E. Interleukin-6: a marker of thyroid-destructive processes? *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(5):1424-7.
114. Hanley PJ, Musset B, Renigunta V, Limberg SH, Dalpke AH, Sus R, Heeg KM, Preisig-Muller R, Daut J. Extracellular ATP induces oscillations of intracellular Ca²⁺ and membrane potential and promotes transcription of IL-6 in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(25):9479-84.
115. Dai XM, Ryan GR, Hapel AJ, Dominguez MG, Russell RG, Kapp S, Sylvestre V, Stanley ER. Targeted disruption of the mouse colony-stimulating factor 1 receptor gene results in osteopetrosis, mononuclear phagocyte deficiency, increased primitive progenitor cell frequencies, and reproductive defects. *Blood.* 2002;99(1):111-20.
116. Chomarat P, Banchereau J, Davoust J, Palucka AK. IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat Immunol.* 2000;1(6):510-4.
117. Honda S, Sasaki Y, Ohsawa K, Imai Y, Nakamura Y, Inoue K, Kohsaka S. Extracellular ATP or ADP induce chemotaxis of cultured microglia through Gi/o-coupled P2Y receptors. *J Neurosci.* 2001;21(6):1975-82.
118. Mitani H, Katayama N, Araki H, Ohishi K, Kobayashi K, Suzuki H, Nishii K, Masuya M, Yasukawa K, Minami N, Shiku H. Activity of interleukin 6 in the differentiation of monocytes to macrophages and dendritic cells. *Br J Haematol.* 2000;109(2):288-95.
119. Diehl S, Rincon M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol.* 2002;39(9):531-6.
120. Daniels GH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):3-8.
121. Sternthal E, Lipworth L, Stanley B, Abreau C, Fang SL, Braverman LE. Suppression of thyroid radioiodine uptake by various doses of stable iodide. *N Engl J Med.* 1980;303(19):1083-8.
122. Wollman SH, Herveg JP, Zeligs JD, Ericson LE. Blood capillary enlargement during the development of thyroid hyperplasia in the rat. *Endocrinology.* 1978;103(6):2306-14.
123. Denef JF, Haumont S, Cornette C, Beckers C. Correlated functional and morphometric study of thyroid hyperplasia induced by iodine deficiency. *Endocrinology.* 1981;108(6):2352-8.
124. Many MC, Denef JF, Haumont S. Precocity of the endothelial proliferation during a course of rapid goitrogenesis. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1984;105(4):487-91.

125. Gerard AC, Xhenseval V, Colin IM, Many MC, Denef JF. Evidence for co-ordinated changes between vascular endothelial growth factor and nitric oxide synthase III immunoreactivity, the functional status of the thyroid follicles, and the microvascular bed during chronic stimulation by low iodine and propylthiouracyl in old mice. *Eur J Endocrinol*. 2000;142(6):651-60.
126. Imada M, Kurosumi M, Fujita H. Three-dimensional aspects of blood vessels in thyroids from normal, low iodine diet-treated, TSH-treated, and PTU-treated rats. *Cell Tissue Res*. 1986;245(2):291-6.
127. Gerard AC, Many MC, Daumerie C, Costagliola S, Miot F, DeVijlder JJ, Colin IM, Denef JF. Structural changes in the angiofollicular units between active and hypofunctioning follicles align with differences in the epithelial expression of newly discovered proteins involved in iodine transport and organification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):1291-9.
128. Ericson LE, Wollman SH. Ultrastructural aspects of capillary fusion during the development of thyroid hyperplasia. *J Ultrastruct Res*. 1980;72(3):300-15.
129. Tonacchera M, van SJ, Parma J, Duprez L, Cetani F, Costagliola S, Dumont JE, Vassart G. TSH receptor and disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44(6):621-33.
130. Tseng YC, Lahiri S, Jackson S, Burman KD, Wartofsky L. Endothelin binding to receptors and endothelin production by human thyroid follicular cells: effects of transforming growth factor-beta and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(1):156-61.
131. Viglietto G, Romano A, Manzo G, Chiappetta G, Paoletti I, Califano D, Galati MG, Mauriello V, Bruni P, Lago CT, Fusco A, Persico MG. Upregulation of the angiogenic factors PlGF, VEGF and their receptors (Flt-1, Flk-1/KDR) by TSH in cultured thyrocytes and in the thyroid gland of thiouracil-fed rats suggest a TSH-dependent paracrine mechanism for goiter hypervascularization. *Oncogene*. 1997;15(22):2687-98.
132. Sato K, Yamazaki K, Shizume K, Kanaji Y, Obara T, Ohsumi K, Demura H, Yamaguchi S, Shibuya M. Stimulation by thyroid-stimulating hormone and Grave's immunoglobulin G of vascular endothelial growth factor mRNA expression in human thyroid follicles in vitro and flt mRNA expression in the rat thyroid in vivo. *J Clin Invest*. 1995;96(3):1295-302.
133. Soh EY, Sobhi SA, Wong MG, Meng YG, Siperstein AE, Clark OH, Duh QY. Thyroid-stimulating hormone promotes the secretion of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cell lines. *Surgery*. 1996;120(6):944-7.
134. Baldini M, Castagnone D, Rivolta R, Meroni L, Pappalettera M, Cantalamessa L. Thyroid vascularization by color doppler ultrasonography in Graves' disease. Changes related to different phases and to the long-term outcome of the disease. *Thyroid*. 1997;7(6):823-8.

135. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S, Lampis M, De LA, Bartolozzi C, Pinchera A, Martino E. Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 1995;18(11):857-61.
136. Diekman M, Bakker O, Wiersinga W. Human endothelial cells in vitro contain $\alpha 1$ -T3 receptors but do not respond to T3 with endothelin-1 production. *J Endocrinol Invest.* 1996;19(6 Suppl):9.
137. Wang JF, Milosveski V, Schramek C, Fong GH, Becks GP, Hill DJ. Presence and possible role of vascular endothelial growth factor in thyroid cell growth and function. *J Endocrinol.* 1998;157(1):5-12.
138. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27(1):225-47.
139. Trotter W. The relative toxicity of antithyroid drugs. *J New Drugs.* 1962;2:333-43.
140. Brennan MD, Erickson DZ, Carney JA, Bahn RS. Nongoitrous (type I) amiodarone-associated thyrotoxicosis: evidence of follicular disruption in vitro and in vivo. *Thyroid.* 1995;5(3):177-83.
141. Waage A, Slupphaug G, Shalaby R. Glucocorticoids inhibit the production of IL6 from monocytes, endothelial cells and fibroblasts. *Eur J Immunol.* 1990;20(11):2439-43.
142. Ray A, Prefontaine KE, Ray P. Down-modulation of interleukin-6 gene expression by 17 beta-estradiol in the absence of high affinity DNA binding by the estrogen receptor. *J Biol Chem.* 1994;269(17):12940-6.
143. Ray A, Zhang DH, Siegel MD, Ray P. Regulation of interleukin-6 gene expression by steroids. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;762:79-87.
144. Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med.* 1997;102(5):454-8.
145. Samaras K, Marel GM. Failure of plasmapheresis, corticosteroids and thionamides to ameliorate a case of protracted amiodarone-induced thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(3):365-8.
146. Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Fosella PV, Grasso L, Pinchera A, Braverman LE, Martino E. Treatment of amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis with plasmapheresis and methimazole. *J Endocrinol Invest.* 1993;16(10):823-6.
147. Mulligan DC, McHenry CR, Kinney W, Esselstyn CB, Jr. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical presentation and expanded indications for thyroidectomy. *Surgery.* 1993;114(6):1114-9.

148. Brennan MD, van Heerden JA, Carney JA. Amiodarone-associated thyrotoxicosis (AAT): experience with surgical management. *Surgery*. 1987;102(6):1062-7.
149. Gutekunst R, Becker W, Hehrmann R, Olbricht T, Pfannenstiel P. Ultrasonic diagnosis of the thyroid gland. *Dtsch Med Wochenschr*. 1988;113(27):1109-12.
150. SysArea [programa de computador]. Versão 1.1. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2005.
151. Pourcelot L. Indications of Doppler's ultrasonography in the study of peripheral vessels. *Rev Prat*. 1975;25(59):4671-80.
152. Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med*. 1974;67(6):447-9.
153. NCSS. Number Cruncher Statistical Software [Internet]. 2005 [Cited 2005 Dec 12]; [2 screens]. Available from: <http://www.ncss.com>.
154. Kundel HL, Polansky M. Measurement of observer agreement. *Radiology*. 2003;228(2):303-8.
155. Byrt T. How good is that agreement? *Epidemiology*. 1996;7(5):561.
156. MedCalc. MedCalc Software [Internet]. 2005 [Cited 2005 Oct 19]; [2 screens]. Available from: <http://www.medcalc.be>.
157. Youden W. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
158. Fobbe F, Finke R, Reichenstein E, Schleusener H, Wolf KJ. Appearance of thyroid diseases using colour-coded duplex sonography. *Eur J Radiol*. 1989;9(1):29-31.
159. Amodio F, Di MS, Esposito S, Iorio S, Hierholzer J, Rea G, Bizzarro A, Vallone G. Role of flowmetric analysis and of color-Doppler ultrasonography with contrast media in the different phases and follow-up of Graves' disease. *Radiol Med (Torino)*. 2001;102(4):233-7.
160. Wang CY, Chang TC. Thyroid Doppler ultrasonography and resistive index in the evaluation of the need for ablative or antithyroid drug therapy in Graves' hyperthyroidism. *J Formos Med Assoc*. 2001;100(11):753-7.
161. Caruso G, Attard M, Caronia A, Lagalla R. Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with autoimmune thyroid diseases. *Eur J Radiol*. 2000;36(1):5-10.
162. Chammas MC, Gerhard R, de O, I, Widman A, de BN, Durazzo M, Ferraz A, Cerri GG. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(6):874-82.

163. Arntzenius AB, Smit LJ, Schipper J, van der HD, Meinders AE. Inverse relation between iodine intake and thyroid blood flow: color Doppler flow imaging in euthyroid humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(5):1051-5.
164. Chan ST, Brook F, Ahuja A, Brown B, Metreweli C. Alteration of thyroid blood flow during the normal menstrual cycle in healthy Chinese women. *Ultrasound Med Biol.* 1998;24(1):15-20.
165. Castagnone D, Rivolta R, Rescalli S, Baldini MI, Tozzi R, Cantalamessa L. Color Doppler sonography in Graves' disease: value in assessing activity of disease and predicting outcome. *AJR.* 1996;166(1):203-7.
166. Ueda M, Inaba M, Kumeda Y, Nagasaki T, Hiura Y, Tahara H, Onoda N, Ishikawa T, Nishizawa Y. The significance of thyroid blood flow at the inferior thyroid artery as a predictor for early Graves' disease relapse. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(6):657-62.
167. Ganong WF. Cardiovascular disorders: Vascular disease. In: McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF, Lange JD, editors. *Pathophysiology of Disease.* 2nd ed. Stamford: Appleton & Lange; 1997. p.255-77.
168. Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology.* 1999;211(2):411-7.
169. Badeer HS. Hemodynamics for medical students. *Adv Physiol Educ.* 2001;25(1-4):44-52.
170. Moore KL. *Anatomia orientada para a clínica.* 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. Cap. 8, p.710-73: O pescoço.
171. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Miyake I, Soyejima E, Yamashita K, Koike N, Nonaka K. Color Doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis. *Thyroid.* 1999;9(12):1189-93.
172. Saleh A, Furst G, Feldkamp J, Godehardt E, Grust A, Modder U. Estimation of antithyroid drug dose in Graves' disease: value of quantification of thyroid blood flow with color duplex sonography. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27(8):1137-41.
173. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin DR, Boswell WD, Halls JM. Color-flow Doppler sonography in Graves disease: "thyroid inferno". *AJR.* 1988;150(4):781-4.
174. Morosini PP, Simonella G, Mancini V, Argalia G, Lucarelli F, Montironi R, Diamanti L, Suraci V. Color Doppler sonography patterns related to histological findings in Graves' disease. *Thyroid.* 1998;8(7):577-82.
175. Sato K, Yamazaki K, Kanaji Y, Ohnishi S, Kasanuki H, Demura H. Amiodarone-induced thyrotoxicosis associated with thyrotropin receptor antibody. *Thyroid.* 1998;8(12):1123-6.

176. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Velluzzi F, Martino E. Relationship of the increased serum interleukin-6 concentration to changes of thyroid function in nonthyroidal illness. *J Endocrinol Invest*. 1994;17(4):269-74.
177. Ahmad L, Parkes A, Lazarus J, Bartalena L, Martino E, Diamond E, Stagnaro-Green A. Interleukin-6 levels are not increased in women with postpartum thyroid dysfunction. *Thyroid*. 1998;8(5):371-5.
178. Gama R. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Hosp Med*. 2002;63(12):753.
179. Lazarus JH, Obuobie K. Thyroid disorders--an update. *Postgrad Med J*. 2000;76(899):529-36.
180. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(1):175-83.
181. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med*. 1991;91(5):507-11.
182. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(1):23-4.
183. Bartalena L, Wiersinga WM, Tanda ML, Bogazzi F, Piantanida E, Lai A, Martino E. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European Thyroid Association. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(4):494-502.
184. Farwell AP, Braverman LE. Inflammatory thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996;29(4):541-56.
185. Nikolai TF, Brosseau J, Kettrick MA, Roberts R, Beltaos E. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). *Arch Intern Med*. 1980;140(4):478-82.
186. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2646-55.
187. Ross DS. Syndromes of thyrotoxicosis with low radioactive iodine uptake. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(1):169-85.
188. Williams I, Ankrett VO, Lazarus JH, Volpe R. Aetiology of hyperthyroidism in Canada and Wales. *J Epidemiol Community Health*. 1983;37(3):245-8.
189. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician*. 2006;73(10):1769-76.