DANIELE QUEIROZ FUCCIOLO PENALVA

Função tireoidiana subclínica e aspectos ultra-sonográficos em mulheres submetidas a rastreamento de função tireoidiana em local de trabalho

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

Área de concentração: Emergências Clínicas

Orientadora: Isabela Judith Martins Benseñor

São Paulo

2007

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

Aos meus pais Cely e Wanderley

Ao meu marido André

Ao meu filhinho Adriano

Às minhas irmãs Gisele e Andrea e ao meu sobrinho Raphael

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof. Dra Isabela Judith Martins Benseñor, por ter me conduzido na Medicina desde os meus “primeiros passos” e pela sua sincera amizade

Ao Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo, por me ter me ensinado a apreciar a beleza da epidemiologia das doenças crônicas

À Profa. Dra. Ilka Regina Souza de Oliveira, pelos ensinamentos teóricos da ultra-sonografia da tireóide

Ao Dr. Luiz Henrique Wasserstein, pela indispensável ajuda na realização dos exames ultra-sonográficos

À Srta. Gisele Sales, pela fundamental ajuda no agendamento dos exames e consultas das funcionárias participantes desta tese

Ao Sr. Antonio Carlos Gomes Junior da Radiologia do HU pela ajuda no agendamento das ultra-sonografias

A todas as funcionárias e funcionários do SAME pela ajuda no levantamento dos prontuários.

À Wania Rodrigues Baptista do Departamento Pessoal do HU, por ter me ajudado tantas vezes a localizar as funcionárias da USP

À Equipe de Enfermagem do ambulatório de Clínica Médica do HU pela ajuda no atendimento das funcionárias participantes desta tese

Às todas mulheres funcionárias do HU e do ICB que participaram deste estudo e o tornaram possível

Dedicatória 2

Agradecimentos 3

Lista de quadros 7

Lista de figuras 8

Lista de tabelas 9

Lista de símbolos e abreviações 10

Lista de anexos 11

Resumo 12

Summary 14

1.Introdução 16

1.1 A prevalência das doenças da tireóide no mundo 16

1.2 A prevalência das doenças da tireóide no Brasil 20

1.3 Auto-imunidade e tireóide 24

1.4 O papel do iodo nas doenças da tireóide 30

1.5 A história do bócio endêmico no Brasil 31

2.Objetivos 41

3.Métodos 42

3.1 Participantes do Projeto 42

3.2 Critérios de Inclusão 43

3.3 Questionário 43

3.4 Medidas Antropométricas 45

3.5 Análise Bioquímica 47

3.6 Diagnóstico de disfunção tireoidiana 49

3.7 Diagnóstico de proveniência de zona endêmica 50

3.8 Diagnóstico de diabetes e dislipidemia 52

3.9 Ultra-sonografia da Tireóide 53

3.10 Punção Aspirativa por Agulha Fina Guiada por Ultra-sonografia (PAAF) 55

3.11 Análise dos Dados 56

4.Resultados 58

4.1 Características da População Estudada 58

4.2 Achados na ultra-sonografia 64

4.3 Relação entre achados à ultra-sonografia e presença de anticorpos anti-tireóide 67

4.4 Características das análises anátomo-patológicas 68

4.5 Análise do padrão de função tireoidiana de acordo com a procedência remota 72

5.Discussão 74

6.Limitações do estudo 84

7.Conclusão 86

8.Anexos 87

9. Referências bibliográficas 104

Lista de Quadros

Quadro 1: Estados brasileiros com alta incidência de bócio endêmico em 1956 33

Quadro 2: Categorias de índice de massa corpórea (IMC) utilizadas no estudo 46

Quadro 3: Categorias de circunferência abdominal e relação cintura-quadril, segundo risco para complicações metabólicas 47

Lista de Figuras

Figura 1: Mapa das principais carências existentes nas diferentes áreas alimentares do Brasil 51

Figura 2: Esquema para cálculo do volume da tireóide 55

Figura 3: Fluxograma da amostra do estudo 59

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características gerais das mulheres submetidas ao rastreamento de função tireoidiana e ultra-sonografia de tireóide. 61

Tabela 2. Variáveis antropométricas das mulheres submetidas ao rastreamento de função tireoidiana e ultra-sonografia da tireóide. 62

Tabela 3. Avaliação laboratorial das mulheres submetidas ao rastreamento de função tireoidiana e ultra-sonografia da tireóide. 63

Tabela 4. Achados da ultra-sonografia em mulheres submetidas a rastreamento de acordo com a função tireoidiana. 66

Tabela 5. Achados à ultra-sonografia de acordo com os níveis de anticorpos anti-tireoperoxidase. 68

Tabela 6. Resultados anátomo-patológicos dos nódulos puncionados por participante. 70

Tabela 7. Média (desvio-padrão) dos exames para avaliação de função tireoidiana de acordo com a procedência remota. 72

Tabela 8. Características ultra-sonográficas da tireóide de acordo com a procedência remota. 73

Lista de Símbolos e Abreviações

TSH - Hormônio tireo-estimulante

T4L - T4 livre (Tiroxina)

hsCPR - Proteína C reativa ultra-sensível

AVC - Acidente vascular cerebral

AIT - Ataque isquêmico transitório

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

IAM - Infarto agudo do miocárdio

DAC - Doença arterial coronariana

DCV - Doença cardiovascular

RR - Risco relativo

IC - Intervalo de confiança

IMC - Índice de massa corpórea

RCQ - Relação cintura-quadril

PAS - Pressão arterial sistólica

PAD - Pressão arterial diastólica

HDL-C - HDL-colesterol

LDL-C - LDL-colesterol

Lista de Anexos

Anexo A: Primeira Carta Convite 87

Anexo B: Segunda Carta Convite 89

Anexo C: Questionário Geral 86 90

Anexo D: Rose Angina Questionnaire (traduzido por Lotufo em 1986) 97

Anexo E: Self-Report Questionnaire – SRQ-20 99

Anexo F: Short Form Health Survey – SF-36 (Versão Brasileira do questionário SF-36) 100

Resumo

Penalva DQF. **Função tireoidiana subclínica e aspectos ultra-sonográficos em mulheres submetidas a rastreamento de função tireoidiana em local de trabalho.** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. p. 117

INTRODUÇÃO: No Brasil, são poucos os estudos sobre a freqüência das doenças tireoidianas e a maioria limita-se a populações específicas. OBJETIVOS: O objetivo principal deste estudo é correlacionar função tireoidiana subclínica a aspectos ultra-sonográficos em mulheres que realizaram rastreamento para função tireoidiana em local de trabalho. MÉTODOS: Estudo transversal de rastreamento com 135 mulheres de 40 anos ou mais, funcionárias da Universidade de São Paulo. Todas as participantes responderam a questionário específico, foram submetidas à mensuração de medidas antropométricas e da pressão arterial, tiveram uma amostra de sangue colhida para avaliação de função tireoidiana e anticorpos anti-tireoperoxidase, glicemia de jejum, colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides e a proteína C ultra-sensível e foram submetidas à ultra-sonografia da tireóide. Em uma subamostra do estudo foi realizada punção aspirativa por agulha fina guiada por ultra-sonografia de nódulos tireoidianos que preenchiam critérios de punção. RESULTADOS: As freqüências de hipotireoidismo e hipertireoidismo subclínico foram, respectivamente, 7,4% e 2,2%. A frequência de função tireoidiana normal foi 90,4%. Os valores médios de TSH foram diferentes nestes três grupos ($P < 0,0001$). Os níveis de anti-TPO foram significativamente diferentes entre os grupos, sendo mais elevados nos dois grupos de doença subclínica ($P < 0,0001$). O volume médio da tireóide no grupo do hipotireoidismo subclínico foi $8,9 \pm 5,2$ cm^3, seguido pelo grupo do hipertireoidismo subclínico ($8,9 \pm 1,9$ cm^3) e pelo grupo das mulheres com função tireoidiana normal ($7,7 \pm 2,5$ cm^3) ($P= 0,32$). Não houve diferenças significativas entre os três grupos quanto à hipoecogenicidade da tireóide ($P = 0,64$). Entretanto, a ecotextura tireoidiana foi significativamente diferente entre os grupos ($P = 0,02$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto à presença de nódulos císticos, sólidos ou mistos, nem quanto ao número médio de nódulos nas participantes que tinham algum nódulo à ultra-sonografia. Em 14% das mulheres houve indicação de biópsia dos nódulos e em duas foi diagnosticado carcinoma papilífero (1,4% da amostra). Houve uma associação entre ecotextura heterogênea e aumento dos níveis de anti-TPO ($P < 0,0001$) e uma associação limítrofe entre hipoecogenicidade e presença de anti-TPO ($P = 0,051$). O volume médio da tireóide no grupo das pacientes com anti-TPO elevado foi de $9,5 \pm 4,5$ cm^3 e no grupo das pacientes com anti-TPO normal foi de $7,5 \pm 2,5$ cm^3 ($P = 0,02$). A função tireoidiana e os aspectos ultra-sonográficos das mulheres procedentes de zona de bócio endêmico na infância não foram estatisticamente diferentes dos resultados encontrados em mulheres procedentes de zonas iodo-suficientes. CONCLUSÃO: O estudo mostrou associação entre função tireoidiana

subclínica e alteração da ecotextura da tireóide em amostra de funcionárias da Universidade de São Paulo submetidas a rastreamento de função tireoidiana em local de trabalho. Níveis elevados de anti-TPO se associaram à alteração da ecotextura e ecogenicidade. Não houve diferenças em relação ao perfil de função tireoidiana ou aos achados ultra-sonográficos nas mulheres quando estratificadas de acordo com a procedência remota.

Descritores: 1. Hipotireoidismo/diagnóstico 2. Hipertireoidismo/diagnóstico 3. Hipotireoidismo/ultra-sonografia 4. Hipertireoidismo/ultra-sonografia 5. Mulheres

Summary

Penalva DQF. **Subclinical thyroid function and thyroid ultrasound characteristics in a sample of women submitted to screening of thyroid function at worksite.** [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. p. 117

INTRODUCTION: In Brazil, there are few studies on the frequency of thyroid diseases and the majority is limited to specific populations. OBJECTIVE: The goal of this study is to correlate subclinical thyroid function to ultrasound characteristics in a sample of women submitted to screening of thyroid function at worksite. METHODS: Cross-sectional screening study with 135 women aged 40 years or older, all of them civil servants, working at Universidade de São Paulo. All the women answered specific questionnaires, had anthropometric variables and blood pressure measured, blood analyzed for total-cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, fasting glucose, thyroid-stimulating hormone (TSH), free-thyroxine (free-T4), anti-thyreoperoxidase antibodies (anti-TPO), high-sensitive C reactive protein (hsCRP) and they underwent a thyroid ultrasound. An ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules was performed in a sub-sample of this group. RESULTS: The frequency of subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism were, respectively, 7,4% e 2,2%. The frequency of normal thyroid function was 90,4%. The mean values of TSH were different among the three groups ($P < 0,0001$). The levels of anti-TPO were significantly different among the groups, with higher levels within the two subclinical disease groups ($P < 0,0001$). The average thyroid volume within the subclinical hypothyroidism group was 8,9 ± 5,2 cm^3, followed by the subclinical hyperthyroidism group with 8,9 ± 1,9 cm^3 average volume and lastly by the normal thyroid function group with 7,7 ± 2,5 cm^3 average volume ($P= 0,32$). There were no significant differences among the three groups regarding thyroid hypoechogenicity ($P = 0,64$). However, thyroid echotexture was significantly different among the groups ($P = 0,02$). There were no meaningful differences among the groups neither for the presence of cystic lesions, solid or mixed nodules nor for the average number of nodules of any kind within the group of women with thyroid nodules. Fourteen percent of the women had a nodule biopsy indication and 2 were diagnosed with papillary carcinoma (1,4% of the sample). There was an association between heterogeneous echotexture and high levels of anti-TPO ($P < 0,0001$) and a borderline association between hypoechogenicity and the presence of anti-TPO ($P=0,051$). The group with the high levels of anti-TPO showed a mean thyroid volume of 9,5 ± 4,5 cm^3 and the group with normal levels of anti-TPO showed a mean thyroid volume of 7,5 ± 2,5 cm^3 ($P = 0,02$). The thyroid function and the ultrasonographic aspects of the women from endemic areas in childhood were not statistically different from the results found in women from iodine sufficient areas. CONCLUSION: This study demonstrated the association between subclinical thyroid function and altered thyroid echotexture in a sample of female civil servants working at Universidade de São Paulo submitted to screening of thyroid function at worksite. It was

demonstrated that high levels of anti-TPO were associated with thyroid echotexture and echogenicity alterations. There were no differences relating to the thyroid function profile or regarding the ultrasonographic findings among the women when classified according to their origin.

Descriptors: 1. Hypothyroidism/diagnosis 2. Hyperthyroidism/diagnosis
3. Hypothyroidism/ultrasonography 4. Hypothyroidism/ultrasonography
5. Women

1. Introdução

1.1 A prevalência das doenças da tireóide no mundo

A prevalência de doenças da tireóide foi estudada em todo mundo e os resultados encontrados diferem. Os principais estudos de prevalência e incidência de disfunção tireoidiana realizados até hoje, e que são tomados como referências mundiais, foram realizados na Inglaterra e nos Estados Unidos, países onde não há deficiência de iodo. Tunbridge et al.[1], em 1977, realizaram um estudo transversal na Inglaterra com uma população de 2779 pessoas, representativa da população inglesa, cuja média de idade era de 47 ± 16,4 anos. O objetivo desse estudo era avaliar a prevalência de disfunção da tireóide naquele país. Os resultados mostraram que a prevalência de hipotireoidismo clínico na amostra total foi de 1,1% (1,9% em mulheres e < 0,1% em homens) e a prevalência de hipotireoidismo subclínico encontrada foi de 7,5% em mulheres e 2,8% em homens. Em relação aos casos de hipertireoidismo clínico, a prevalência foi de 1,6% na amostra (2,7% em mulheres e 2,3% em homens).

Esses autores também avaliaram a presença de anticorpos anti-tireóide nessa população e encontraram positividade para o anticorpo anti-tireoglobulina (anti-Tg) em 2% da amostra total (3% em mulheres e 0,9% em homens) e positividade para o anticorpo anti-microssomal em 6,8% da amostra total (10,3% em mulheres e 2,7% em homens). Por fim, verificaram a prevalência de bócio nessa população, por meio do exame de palpação da

região cervical. Encontraram bócio de qualquer tamanho em 15,5% da amostra estudada, sendo a prevalência bem maior em mulheres com até 45 anos (31,2%) do que nas mulheres com mais de 75 anos (12%) ou nos homens em qualquer idade. O exame de palpação também mostrou que 0,8% dos homens e 5,3% das mulheres apresentavam nódulos tireoidianos palpáveis.

Vinte anos mais tarde, em 1995, os 1877 sobreviventes (44% homens e 56% mulheres) desta população foram reavaliados em um estudo por Vanderpump et al.[2]. O objetivo desse estudo foi determinar a incidência e a história natural das doenças da tireóide. Em mulheres, as incidências de hipotireoidismo e hipertireoidismo encontradas foram, respectivamente, 0,41% e 0,08% ao ano e nos homens os valores encontrados foram 0,06% ao ano para hipotireoidismo e apenas um caso de hipertireoidismo documentado desde a pesquisa inicial. A prevalência de hipotireoidismo também foi analisada: 9,3% na amostra total (7,7% em mulheres e 1,3% nos homens) e no caso do hipertireoidismo a prevalência só foi calculada para as mulheres (3,9%). Esses autores também encontraram uma prevalência de 7% de bócio nessa população (10% das mulheres e 2% dos homens).

Finalmente, em relação à presença de auto-anticorpos anti-tireóide, os resultados foram positivos em 26% das mulheres, sendo que 9% delas apresentaram positividade nos dois estudos e 17% desenvolveram a auto-imunidade entre as duas coletas de dados. Cerca de 2% das mulheres

tinham anticorpos presentes na primeira pesquisa, mas não na segunda pesquisa. Em relação aos homens, 9% apresentaram positividade para os auto-anticorpos nesse estudo (2% apresentaram positividade nas duas coletas de dados e 7% tornaram-se positivos entre elas). Apenas 0,5% dos homens negativaram os auto-anticorpos ao longo dos 20 anos. Um dado muito interessante desse estudo foi o resultado do cálculo do risco anual de desenvolvimento de hipotireoidismo em mulheres. As mulheres com hormônio tireotrópico (TSH) elevado e anticorpos anti-tireóide presentes apresentaram um risco anual de 4,3% de desenvolver hipotireoidismo. Este risco caia para 2,6% ao ano quando somente o TSH encontrava-se elevado e para 2,1% quando somente havia a presença de anticorpos anti-tireóide.

Mais recentemente, em 2000, um estudo transversal realizado por Canaris et al.[3] no estado do Colorado, Estados Unidos, avaliou a freqüência de alterações da função tireoidiana em uma população de 25.862 pessoas. Por ser constituída de indivíduos mais velhos, haver uma proporção maior de mulheres, de indivíduos da raça branca e com escolaridade mais elevada, vale ressaltar que a população estudada não era representativa da população geral do estado do Colorado. Alterações dos níveis de TSH foram encontradas em 11,7% da amostra, sendo 9,5% de indivíduos com elevação do TSH (74% deles apresentavam TSH entre 5,1 e 10 mUI/L e 26% com TSH $>$ 10 mUI/L) e 2,2% de indivíduos com TSH abaixo dos valores normais de referência.

O estudo NHANES III, publicado em 2002 por Hollowell et al.[4], foi realizado também nos Estados Unidos. Esse estudo transversal avaliou 17.353 indivíduos com mais de 12 anos e identificou, nessa população, que a prevalência de hipotireoidismo era de 4,6% (0,3% de hipotireoidismo clínico e 4,3% de hipotireoidismo subclínico) e que a prevalência de hipertireoidismo era de 1,3% (0,5% de casos clínicos e 0,7% de casos subclínicos). Os autores concluíram que a prevalência de TSH alterado era mais elevada em mulheres e em indivíduos da raça branca e hispânicos.

Em 1999 Knudsen et al.[5] publicaram um estudo transversal, realizado na Dinamarca, em uma área considerada com suficiência de iodo limítrofe, com 2.613 participantes. O objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência de alterações da função tireoidiana na região. A prevalência de hipotireoidismo clínico foi de 0,3% na amostra (0,5% em mulheres e 0,2% em homens). Para hipotireoidismo subclínico, a prevalência encontrada foi de 0,7% na amostra (1,2% em mulheres e 0,2% em homens). As prevalências de hipertireoidismo clínico e subclínico na população estudada foram, respectivamente 0,6% (sendo 1,2% em mulheres) e 1,3% (sendo 1,6% em mulheres e 1,1% em homens). É de se notar que a prevalência de hipotireoidismo subclínico encontrada nesse estudo foi significativamente menor do que a relatada pelos estudos feitos em áreas sem carência de iodo.

No estudo Pescopagano realizado na Itália e publicado também em 1999, Lombardi-Aghini et al.[6] pesquisaram a prevalência de bócio e de

alterações da função tireoidiana no vilarejo de Pescopagano, situado no sudeste italiano e considerado como área de deficiência leve a moderada de iodo. Foram estudados 1.411 indivíduos (praticamente a vila inteira), sendo 419 crianças entre um e 14 anos e 992 adultos (pessoas com mais de 15 anos). A prevalência total de hipertireoidismo subclínico encontrada foi de 4,7% (5,2% em mulheres e 4,1% em homens), sendo menor no grupo das crianças (0,7%) e chegando a 15,4% no grupo dos indivíduos acima de 75 anos. Em relação ao hipertireoidismo clínico, a prevalência encontrada no grupo dos adultos foi de 2,9% (2,96% em mulheres e 2,86% em homens). Todos os casos de hipotireoidismo clínico (prevalência de 0,2%) foram diagnosticados em mulheres e todas elas apresentavam altos títulos de anticorpos anti-tireóide. Por fim, a prevalência total de hipotireoidismo subclínico foi de 3,8% (4,4% em mulheres e 3,1% em homens).

1.2 A prevalência das doenças da tireóide no Brasil

Os dados sobre a freqüência das doenças tireoidianas no Brasil publicados até hoje são escassos e a maioria limita-se a populações específicas como puérperas[7,8], crianças[9,10,11], recém-nascidos[12] ou pacientes com doenças crônicas[13,14] ou em uso de medicação como a amiodarona[15].

Em 1989, Bisi et al.[16] publicaram os resultados de um estudo sobre a análise das tireóides retiradas de 300 autópsias (200 mulheres e 100 homens, entre 13 e 82 anos, sem evidência clínica de doença tireoidiana).

Encontraram-se as seguintes prevalências: 6,6% de neoplasias, 36% de bócio, 29,6% de tireoidite, sendo 3,66% de tireoidite de Hashimoto (representando 12,3% do total da amostra), enquanto 42,3% dos casos apresentaram glândulas normais. Em 1995, novamente Bisi et al.[17] avaliaram a presença de doenças neoplásicas e não neoplásicas nos casos submetidos à biópsia de tireóide entre 1945 e 1989. Dos 8096 casos com biópsia de tireóide identificados, 7.024 (86.7%) eram alterações não neoplásicas, entre as quais a alteração mais freqüente foi o bócio multinodular (N = 6.458; 91,9%).

Em 2005, de Matos et al.[18] estudaram 166 autópsias com material de tireóide e 261 biópsias de tireóide para avaliar parâmetros que diferenciassem pacientes de baixo e alto risco para o desenvolvimento de câncer de tireóide. A presença de bócio multinodular ocorreu em 54% das autópsias e 26% das biópsias. A presença de tireoidite de Hashimoto só foi avaliada no material de biópsia com freqüência de 15%.

Em 1995, Tomimori et al.[19] avaliaram alterações da tireóide na ultra-sonografia em 547 indivíduos com sobrepeso, mas sem alteração de função tireoidiana (380 mulheres e 167 homens) com idades entre 27 e 58 anos provenientes de uma região com baixa ingestão de iodo (excreção urinária de iodo de 10,6 ug/dL). Em 240 indivíduos (44%) a ultra-sonografia da tireóide foi normal, mas em 307 (56%) indivíduos encontrou-se algum tipo de alteração: 39% com alteração no padrão ecogênico à ultra-sonografia e 17%

com presença de nódulos. Em 81 indivíduos (15%) houve uma heterogeneidade acentuada na ultra-sonografia sugestiva de tireoidite auto-imune. Destes 81 indivíduos, em 72 (88,9%) foram identificados anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO). Em 90 indivíduos (17%) foram encontrados nódulos sólidos ou predominantemente císticos. Em 18 (20,9%) desses indivíduos, os nódulos eram grandes com diâmetros de 15 a 18 mm, dos quais onze não foram identificados à palpação. Citologia aspirativa foi realizada em 14 indivíduos e cirurgia em sete. Do total de 21 indivíduos, seis apresentavam como diagnóstico histopatológico bócio adenomatoso e um carcinoma folicular. Os exames para avaliação da função tireoidiana confirmaram hipotireoidismo subclínico em 27 pacientes (4,9%), todos com níveis elevados de anticorpos anti-TPO.

Mendonça et al.[20], em 1999, avaliaram a freqüência de bócio e nódulos tireodianos em 198 idosos cadastrados para prática de atividades desportivas. A freqüência de bócio (definido como volume glandular acima de 18 mL em mulheres e 25 mL em homens) nos indivíduos acima de 50 anos avaliada pela ultra-sonografia foi de 15,8% e a de nódulos foi de 18,8%. O estudo também comparou os achados entre os idosos com um grupo mais jovem, mostrando que a freqüência de bócio e de nódulos é mais elevada nos idosos comparados aos jovens.

Furlanetto et al.[21], em 2000, avaliaram a prevalência de nódulos da tireóide em 207 mulheres com 40 ou mais anos de idade que procuraram o

serviço de ultra-sonografia para realizar ultra-sonografia em outros órgãos que não a tireóide. A idade média das pacientes foi de 54,7 anos variando de 40 a 86 anos. Entre as pacientes, 123 (59,4%) apresentavam exame ultra-sonográfico normal e 84 (40,6) apresentavam alterações da tireóide à ultra-sonografia: 11 (5,3%) apresentavam alterações não nodulares (5,3%), 38 (18,4%) apresentavam nódulos com menos de 1 cm de diâmetro e 35 (16,9%) apresentavam nódulos iguais ou maiores do que 1 cm de diâmetro. A freqüência de nódulos de tireóide de qualquer tamanho aumentou com a idade (P = 0,001) e de nódulos maiores do que 1 cm também (P = 0,006).

Tomimori et al.[22] avaliaram 2468 pacientes portadores de nódulos na tireóide por meio de ultra-sonografia e punção aspirativa por agulha fina guiada pela ultra-sonografia. Dos 1039 nódulos considerados como benignos ao US, 998 (96,1%) apresentavam citologia benigna, 37 (3,6%) apresentaram citologia suspeita e 4 (0,%), citologia maligna. Dos 153 nódulos considerados como suspeitos à ultra-sonografia, 20 (13,1%) apresentaram citologia suspeita e 88 (57,5%) apresentaram citologia maligna.

Recentemente, em 2006, Camargo et al.[23] publicaram um estudo transversal, no qual fizeram a avaliação das conseqüências para a tireóide de cinco anos de ingestão excessiva de iodo no Brasil (1998 a 2003). Analisaram os resultados de 829 participantes divididos em 2 grupos: 409 que viviam em uma área próxima a um Pólo Petroquímico e 420 que viviam

em uma cidade-controle (São Bernardo do Campo). Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos quanto à prevalência de tireoidite autoimune crônica (15,6% no Pólo e 19,5% em São Bernardo do Campo) e hipertireoidismo (1,7% no Pólo e 3,3% na cidade-controle), porém a prevalência de hipotireoidismo (clínico e sub-clínico) foi significativamente diferente entre os grupos (4,9% na área do Pólo e 8,3% em São Bernardo do Campo).

Um estudo transversal de base populacional no Rio de Janeiro[24] avaliou a prevalência de hipotireoidismo clínico e subclínico em mulheres de acordo com a raça. Prevalência de hipotireoidismo na amostra foi de 12,3%, sendo de 6,9% em mulheres negras, de 8,8% em mulatas e de 16,7% em brancas. O diagnóstico de hipotireoidismo foi realizado por TSH > 4,0 mUI/mL ou história de reposição hormonal. A distribuição do TSH das negras e mulatas foi desviada para a esquerda comparada a das brancas. Os resultados não mudaram após ajuste para idade, renda, tabagismo e positividade dos anticorpos anti-TPO.

1.3 Auto-imunidade e tireóide

A tireoidite auto-imune (TAI) é caracterizada por alterações tanto na imunidade celular, como na humoral[25,26,27]. Em geral, o diagnóstico de TAI é de grande importância, pois a positividade para o anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO) eleva o risco de perda da função tireoidiana[28,29].

Recentemente, a disfunção subclínica da tireóide (tanto o hipertireoidismo subclínico, como o hipotireoidismo subclínico) tem sido alvo de inúmeros estudos, devido a um possível efeito negativo nos níveis de colesterol, na função cardíaca e na depressão[30-42].

O estudo de Wickham[1] foi realizado em um local sem deficiência de iodo. Nesse estudo a prevalência de anticorpos anti-microssomais encontrada foi de 6,8% na população total estudada, sendo que em mulheres a prevalência ficou em 10,3% e em homens 2,7%. Mais de 50% das pessoas que tinham anticorpos positivos também apresentavam o TSH > 6 mUI/L. Os autores concluíram que o risco relativo de haver elevação do TSH quando os anticorpos estavam presentes era de 20:1 em mulheres e 13:1 em homens.

Vinte anos mais tarde, na continuação desse estudo, notou-se que em mulheres a prevalência de anticorpos positivos era de 26% e a incidência era de 17%. Em homens estes valores eram, respectivamente, 9% e 7%. Desenvolveram hipotireoidismo, ao longo desses vinte anos, entre os dois estudos, 27% das mulheres que apresentavam alteração somente dos anticorpos, 55% das que apresentavam alteração do TSH e dos anticorpos e 33% das que tinham apenas alteração do TSH no primeiro estudo[2].

O estudo NHANES III[4] também foi realizado em população sem carência de iodo. A prevalência do anticorpo anti-TPO positivo encontrada

na população total foi de 13,0 ± 0,4%. Neste estudo, os autores concluíram que a prevalência de anti-TPO é maior em mulheres, aumenta com a idade e é maior em indivíduos brancos e hispânicos do que em negros.

Um estudo dinamarquês[5] demonstrou que em uma região com deficiência de iodo limítrofe, a prevalência de anti-TPO positivo é de 16,6% em mulheres e 6,6% em homens e que havia uma forte relação entre a positividade do anti-TPO e o *status* tireoidiano: 83% dos indivíduos com TSH > 5mUI/L apresentavam anti-TPO positivo.

No estudo de Pescopagano[6], realizado em uma região carente de iodo na Itália, demonstrou-se que a prevalência de anticorpos anti-tireóide em altos títulos no grupo total foi de 12,6% (17,3% em mulheres e 7,0% em homens), sendo menor nas crianças (2,4%) e mais elevada entre pessoas com mais de 46 anos (21,9%). É interessante mencionar que a presença destes anticorpos anti-tireóide foi mais comum em indivíduos com bócio (14,6%) do que nos indivíduos sem bócio (5,9%) e que a prevalência de bócio na população estudada foi de 16% em crianças e 59,8% em adultos (59,5% em mulheres e 58,0% em homens).

No Brasil, Tomimori et al[19], em estudo realizado em amostra de conveniência em área de ingestão baixa de iodo encontrou positividade para o anti-TPO em 71 indivíduos com alteração da ultra-sonografia de tireóide (86.6%). Sichieri et al.[24] em amostra populacional de mulheres do Rio de

Janeiro encontrou prevalência de anti-TPO de 13,1% sem diferenças de acordo com a raça. Em amostra populacional de idosos na região do Butantã, a prevalência de anti-TPO foi de 9,2% (Bensenor IM et al., dados não publicados).

É possível fazer o diagnóstico de tireoidite pela ultra-sonografia mesmo antes de haver alterações na dosagem do anti-TPO. Resultados de biópsias realizadas com agulha fina mostram que 40% das mulheres analisadas apresentavam infiltrado linfocítico na tireóide e que apenas entre 10 e 15% delas apresentavam anti-TPO positivo, o que sugere que o diagnóstico de TAI possa ser subestimado, quando somente os níveis do anti-TPO são levados em consideração[43]. A tireóide normal apresenta uma ecogenicidade característica, devido ao contraste causado entre o colóide e as células foliculares, formando ondas acústicas de alta freqüência que são refletidas para o transdutor. Esta particularidade da ecogenicidade da tireóide faz com que a glândula seja facilmente diferenciada da musculatura cervical adjacente a ela. Condições que alterem a estrutura normal do parênquima tireoidiano levam a alterações da ecogenicidade desse órgão[29,44].

Um dos primeiros estudos a mostrar alterações da ecogenicidade na TAI foi publicado por Gutekunst et al.[45]. Nesse estudo os autores concluíram que a ultra-sonografia, aliada à avaliação clínica do paciente, era bastante específica para o diagnóstico de TAI. Muitos estudos têm demonstrado um

padrão ecográfico alterado em pacientes com tireoidite de Hashimoto, caracterizado por uma difusa hipoecogenicidade. Nordmeyer et al.[46] avaliaram 2322 pacientes encaminhados para ultra-sonografia da tireóide. Dados clínicos de história, dados laboratoriais associada à ultra-sonografia permitiram o diagnóstico de 123 tireoidites autoimunes. A ultra-sonografia permitiu a exclusão do diagnóstico de tireoidite em 86% dos pacientes.

Marcocci et al.[47], em estudo publicado em 1991, demonstraram que a hipoecogenicidade difusa da tireóide foi encontrada em 44 dos 238 pacientes com bócio e anticorpos anti-tireóide positivos e em apenas 7 dos 694 pacientes com bócio, com anticorpos ausentes. Além disso, os autores demonstraram que o grau de hipoecogenicidade era significativamente correlacionado com os níveis de anticorpos circulantes. Hipotireoidismo foi encontrado em 20 dos 44 pacientes com hipoecogenicidade da tireóide, mas em nenhum dos 194 que apresentavam bócio, anticorpos anti-tireóide presentes, que também apresentavam ecogenicidade normal da glândula. Este padrão ecográfico tem sido atribuído à alteração da estrutura normal da tireóide, resultante da destruição dos folículos e da infiltração linfocítica difusa.

Em 1994, Vitti et al.[48] estudaram o aspecto da tireóide à ultra-sonografia em pacientes com tireoidite atrófica, mostrando um padrão ecográfico caracterizado por uma hipoecogenicidade difusa, associada à redução do volume tireoidiano em 96% dos pacientes com esse diagnóstico.

Nesse estudo, o foco principal foi a análise da doença tireoidiana já bem estabelecida.

Pedersen et al.[49] avaliaram 3077 pacientes encaminhados para ultra-sonografia da tireóide por motivo de bócio, alteração de função tireoidiana, desconforto em região do pescoço ou dificuldade para engolir. Os autores demonstraram uma redução difusa da ecogenicidade da tireóide em 485 pacientes. O valor preditivo positivo da hipoecogenicidade da tireóide para doença autoimune da tireóide foi de 88,3% (Intervalo de confiança 95% [IC95%], 85-91%) e o valor preditivo negativo foi de 93% (IC95%, 88-98%).

Vejbjerg et al.[50] avaliaram a ultra-sonografia da tireóide em 4649 indivíduos em amostra populacional. Indivíduos com hipoecogenicidade à ultra-sonografia (379) apresentavam valores de TSH mais elevados quando comparado a indivíduos sem alteração à ultra-sonografia ($P < 0,0001$). O mesmo acontecia em relação à presença de anticorpos anti-tireóide ($P < 0,0001$).

Rago et al.[51], em 2001, avaliaram o papel da ultra-sonografia de tireóide no diagnóstico da tireoidite autoimune em 482 indivíduos aparentemente saudáveis moradores de uma área urbana com ingestão limítrofe de iodo. O achado de hipoecogenicidade na ultra-sonografia de tireóide teve uma sensibilidade mais elevada do que positividade aos anticorpos anti-tireóide (100% vs 63,3%).

Brander et al.[52] avaliaram o seguimento de cinco anos de 57 indivíduos com alterações detectadas à ultra-sonografia de tireóide com nova ultra-sonografia, biópsia por punção, avaliação de função tireoidiana e exame clínico. Dos 34 nódulos diagnosticados previamente, 12 aumentaram de volume dos quais dez foram biopsiados com achados benignos; oito nódulos diminuíram de volume ou desapareceram; sete novos nódulos apareceram nesse intervalo e tempo, mas nenhuma lesão maligna foi encontrada após seguimento de cinco anos.

1.4 O papel do iodo nas doenças da tireóide

A relação entre os níveis de iodo em uma população e a ocorrência de doenças tireoidianas tem o formato de uma curva em "U", ou seja, o risco de desenvolvimento de doenças da tireóide é maior tanto na deficiência, quanto no excesso deste mineral. A baixa ingestão de iodo é associada ao maior risco de doença, principalmente a danos no desenvolvimento cerebral (cretinismo) e o bócio endêmico. Por outro lado, tem sido demonstrado que doses moderadas de iodo não são bem toleradas por indivíduos com alteração da função tireoidiana no passado ou mesmo no presente. Está bem estabelecido que a suplementação de iodo em uma área anteriormente iodo-deficiente pode ser acompanhada por um grande aumento na incidência de hipertireoidismo nessa população, variando conforme a gravidade da deficiência de iodo prévia e a magnitude do aumento da ingestão do mesmo[53]. Um recente estudo chinês mostrou que a ingestão em

níveis mais do que adequados ou excessivos de iodo pode aumentar a incidência e a prevalência de TAI e que a ingestão excessiva pode, além disso, desencadear ou exacerbar a TAI, aumentando o risco de desenvolvimento de hipotireoidismo clínico[54]. Outro estudo chinês avaliou que o aumento da ingestão de iodo não alterou a prevalência de hipertireoidismo clínico. O hipertireoidismo subclínico é mais prevalente em áreas de deficiência de iodo em relação a áreas de ingestão elevada de iodo. Mas, em algumas áreas, com deficiência moderada de iodo pode não se acompanhar de uma aumento da incidência de hipertireoidismo[55].

1.5 A história do bócio endêmico no Brasil

O bócio endêmico tem sido descrito no Brasil desde a era colonial por pesquisadores estrangeiros apenas na população de origem européia, nos negros ou mestiços[56,57]. Não existem relatos de bócio na população indígena, mesmo naquelas tribos que habitavam áreas reconhecidamente carentes de iodo. É possível concluir que o bócio seria praticamente inexistente no Brasil pré-colonial e que as populações indígenas locais supririam a deficiência de iodo provavelmente pelo uso de condimentos ricos em tal elemento.

Na primeira metade do século XX vários pesquisadores observaram uma alta prevalência de bócio nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do país, tanto maior quanto mais distante fosse a localidade do litoral. Em 1942,

o decreto-lei nº 4750 determinou que fossem adicionados a cada quilograma de sal de cozinha 10 mg de iodo, porém essa medida não chegou a vigorar.

Já em 1948 o Deputado Café Filho lançou o Projeto nº 957, que tornaria obrigatória a iodação do sal de cozinha (10 mg de iodo para cada quilograma de sal) destinado ao consumo humano nas áreas bocígenas do país. Este projeto transformou-se na lei nº 1944, de 14 de agosto de 1953. Nessa data, coube à Divisão de Organização Sanitária a tarefa de delimitar as áreas bocígenas em território nacional. Foram estudados 1129 municípios de vinte Estados, quatro Territórios e o Distrito Federal. Nestes municípios foram examinados 866.217 escolares entre cinco e dezessete anos. O resultado da pesquisa foi apresentado em 1956 como o "Primeiro Inquérito sobre o Bócio Endêmico no Brasil"[57]. Nessa época, de acordo com os resultados desse inquérito, o país foi dividido em três áreas em relação ao bócio endêmico:

- Área A: Incidência alta, entre 27% e 54%. Compreendia os estados de Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Mato Grosso e Goiás. As incidências por estado eram as seguintes:

Quadro 1: Estados brasileiros com alta incidência de bócio endêmico em 1956

Estado	Incidência (%)
Mato Grosso	58,9
Minas Gerais	34,6
Goiás	34,0
São Paulo	30,0
Rio de Janeiro	28,8
Santa Catarina	28,4
Paraná	24,0
Espírito Santo	21,5
Rio Grande do Sul	19,5

FONTE: Ministério da Saúde, 1956[57]

- Área B: Incidência intermediária, entre 6,0% e 9,4%. Compreendia os estados do Amazonas, Pará, Maranhão e Piauí e os quatro territórios da região Norte: Guaporé, Acre, Rio Branco e Amapá. Nesta grande área B, podiam ser consideradas áreas de bócio endêmico os territórios de Guaporé (17%) e Acre (46%); as regiões do Rio Madeira (18%) e Rio Purús (16%) no estado do Amazonas; as regiões de Itacaiunas (28%), Planalto (46%); Baixo Amazonas (26%) no Pará e o Planalto do Estado do Piauí (46%).

- Área C: Livre de bócio endêmico, com incidências inferiores a 0,9%, salvo em núcleos locais. Compreendia os estados do Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe e Bahia. Nesta área, admitia-se a existência do bócio endêmico apenas nas zonas de Conquista (28%), médio São Francisco (16%) e Planalto Ocidental (26%).

O inquérito ainda concluiu que a incidência de bócio era sempre superior no sexo feminino do que no masculino (relação de 2:1).

Diante desses dados, o então Presidente da República Juscelino Kubitschek assinou o Decreto nº 39.814, de 17 de Agosto de 1956, que tornava obrigatória a iodação do sal e distribuição deste, inicialmente nas áreas consideradas de risco e depois em todo o território nacional. Entretanto, a maioria dos produtores de sal ou adicionava o iodato de potássio de uma forma muito irregular ou simplesmente não o faziam.

Assim, oito anos depois, em 1964, o professor Yaro Ribeiro Gandra da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da USP apresentou uma tese sobre a situação do bócio endêmico no estado de São Paulo. Seu objetivo foi avaliar o comportamento da endemia de bócio durante e após alguns anos de se ter iniciado o programa de iodação do sal. Foram examinados 57.849 escolares, de ambos os sexos, de 154 cidades representativas das diferentes regiões do Estado de São Paulo. Oitenta e sete por cento dos escolares examinados pertenciam ao grupo etário situado entre oito e catorze anos. Decorridos 23 a 26 meses do levantamento inicial, foram reavaliados 3.062 escolares, sendo 1.556 do sexo masculino e 1.506 do sexo feminino em nove cidades do Estado. Além disso, em inquérito paralelo, verificou-se a prevalência da hipertrofia tireoidiana em familiares de escolares com ou sem bócio de cinco cidades. O estudo concluiu que

mesmo após oito anos da obrigatoriedade da iodação do sal de cozinha, o bócio endêmico ainda ocorria no Estado de São Paulo[58,59].

Exames químicos de amostras de sal de cozinha foram realizados e notou-se que a média geral da iodação deste sal não atingia 50% do valor estipulado por lei e que havia desvio padrão e coeficientes de variabilidade altos entre os vários locais. O estudo mostrou que o bócio endêmico achava-se distribuído, praticamente, por todo estado de São Paulo e que, em algumas zonas como norte e noroeste do Estado, encontram-se prevalências relativamente mais elevadas de bócio. Nas cidades do litoral os índices de bócio eram relativamente baixos. Outro fato notado foi a baixa prevalência de bócio na capital do estado[58,59].

É sabido que o bócio endêmico é uma doença predominantemente rural, sendo menos prevalente nos grandes centros urbanos, e que as cidades populosas podem apresentar baixos índices de bócio mesmo quando situadas em áreas de alta endemicidade. A prevalência de bócio foi da ordem de 19,2% no interior e 6,5% na capital do estado. Por fim, foi verificada a maior prevalência de bócio nos familiares daqueles escolares também portadores de bócio.

Vinte anos após o primeiro inquérito, ou seja, em 1976, foi publicado um novo levantamento sobre a prevalência do bócio endêmico no país[60]. Foram examinados 421.756 escolares, inclusive em áreas nas quais não foi

possível fazer o levantamento em 1955 por dificuldade de acesso. Em vinte anos, a prevalência de bócio no Brasil caiu 6,5%, de 20,6% para 14,1%. Nos estados do Nordeste e do Norte houve aumento da prevalência de uma maneira geral, entretanto, nos estados do Centro-Oeste e Sul houve franco declínio. Como a concentração populacional é maior nos estados do Sul, em números absolutos houve uma redução marcada do número de casos, mesmo levando-se em conta o aumento da população. Confirmando o inquérito anterior, as capitais mostraram cifras menores do que as cidades do interior, revelando a maior prevalência do bócio em áreas rurais do que em urbanas. Os autores desse inquérito ainda alertaram para a insuficiência da iodação do sal de cozinha na época. Outros relatos nessa década e em décadas seguintes confirmam esses dados[61].

De 1974 a 1982, a iodação do sal foi feita de forma irregular apesar da existência do Decreto 75.687, de 06 de maio de 1975, que estabeleceu critério de qualidade e padronizou a identificação do sal para consumo humano, bem como do Decreto nº 80.563, de 20 de outubro de 1977, que regulamentou a qualidade e apresentação do sal para consumo animal[62].

O Ministério da Saúde criou, em 1978, o Programa de Combate ao Bócio Endêmico e, em 1982, constituiu um Grupo Técnico de Coordenação Central, integrado por representantes do INAN e SUCAM, que implantaram efetivamente esse Programa, estruturado em dois sub-programas: o de iodação do sal e o de vigilância epidemiológica.

A partir de 1984 foram selecionadas áreas índices em 13 municípios de áreas conhecidas de bócio nos estados do Pará, Maranhão, Bahia, Minas Gerais e Goiás, estabelecendo-se a realização de inquéritos clínicos periódicos em escolares, com idade entre 9 e 14 anos.

O sub-programa de iodação do sal adotou a estratégia operacional de distribuir gratuitamente, às indústrias salineiras, por meio do Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição/Fundação Nacional de Saúde (INAN/FNS), o iodato de potássio necessário à iodação de todo sal moído e refinado produzido no País. Por outro lado, as indústrias se responsabilizaram pela execução da correta iodação.

Em abril de 1994, na cidade do Equador, foi realizada a Reunião Regional sobre a iodação universal do sal para a eliminação dos distúrbios por deficiência de iodo nas Américas, onde 31 países, inclusive o Brasil, assinaram a Declaração do Equador comprometendo-se a realizar a iodação para erradicação do bócio endêmico.

Como conseqüência da Declaração do Equador, em 1994 o Programa de Combate ao Bócio Endêmico é reformulado, passando a chamar-se PNCDDI - Programa Nacional de Controle dos Distúrbios por Deficiência de Iodo - e o Ministério da Saúde, por meio da Portaria Ministerial nº 1.806, eleva o teor de 10 a 30 mg para 40 a 60 mg de iodo por quilograma de sal, de acordo com recomendações internacionais[62]. Em 1999 uma nova Norma (Norma

PRT-218 de 25/03/99) determinou que estes valores fossem ajustados para o limite mínimo de 40 mg e máximo de 100 mg de iodo por quilograma de sal.

Recentemente, em 2000, a expedição do *Thyromobil* coletou novos dados sobre a prevalência do bócio endêmico no Brasil. Diferentemente dos outros inquéritos que avaliaram a presença de bócio por meio do exame clínico (palpação cervical), nesta pesquisa foi utilizado um carro adaptado com um aparelho de ultra-sonografia. Este carro percorreu 21 municípios onde havia as chamadas cidades sentinelas, que apresentaram deficiência crônica de iodo no inquérito de 1995. Foram avaliados 1977 escolares de 6 a 12 anos e coletados dados sobre o volume tireoidiano, excreção urinária de iodo e avaliação da concentração de iodo no sal de cozinha. Este projeto encontrou uma prevalência nacional de bócio endêmico de 1,4% e nenhum caso de iodo urinário inferior a 100 μg/L. A grande surpresa foi encontrar um número bastante elevado de casos de excesso de iodo na urina (> 300 μg/L) em cerca de 65% dos escolares avaliados, o que levou o Coordenador Regional do projeto a sugerir ao Ministério da Saúde que diminuísse os níveis de iodo no sal[63].

Em 2002 foi publicado o terceiro inquérito sobre a prevalência de bócio endêmico no Brasil, que foi realizado entre os anos de 1994 e 1996[9]. Neste inquérito foram avaliados 178.774 escolares de 6 a 14 anos. A prevalência de bócio média nacional foi de 4%. Os autores também notaram que houve

uma queda de 86% na prevalência do bócio em relação à prevalência mediana detectada em 1975, de 12% para 1% em todos os estados brasileiros. O bócio tornou-se um problema de saúde não localizado ou sem região endêmica definida, tanto que os estados de São Paulo, Minas Gerais e Bahia deixaram de ser endêmicos. Porém alguns municípios das regiões Centro-Oeste e Norte (e respectivas fronteiras com a região Nordeste) ainda apresentavam prevalências altas de bócio endêmico, mostrando que a correta iodação do sal de cozinha não atingia a população brasileira como um todo.

Baseada nesses resultados, a resolução nº 130 de 26 de maio de 2003 determinou que seria considerado próprio para consumo humano o sal que contivesse entre 20 e 60 miligramas de iodo por quilograma sal. Os resultados do Projeto Thyromobil no Brasil foram publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) no seu 5º Relatório Sobre a Situação Nutricional no Mundo. Desta forma, desde 2000 o Brasil é considerado um país não mais carente de iodo, mas sim, com consumo excessivo do mesmo[64].

A qualidade do sal produzido no Brasil (em grande parte proveniente do Rio Grande do Norte) é realizada pela Subcoordenação de Vigilância Sanitária do Rio Grande do Norte (Suvisa) que integra o “Programa Nacional de Inspeção sanitária nos Estabelecimentos Beneficiadores de Sal destinado

ao consumo humano”, coordenada pela Anvisa a partir de 2000 e publicado na revista da Faculdade de Saúde Pública em 2004[65].

2. Objetivos

Objetivo principal

Correlacionar função tireoidiana subclínica a aspectos ultra-sonográficos em mulheres que realizaram rastreamento para função tireoidiana em local de trabalho.

Objetivo secundário

Avaliar a necessidade de punção aspirativa diagnóstica em mulheres submetidas a rastreamento da função tireoidiana que realizaram ultra-sonografia da tireóide.

Avaliar a relação entre função tireoidiana e aspectos ultra-sonográficos em mulheres de acordo com a procedência de zona de carência de iodo durante a infância e adolescência.

3. Métodos

No período entre Janeiro de 2004 e Setembro de 2006 foi conduzido este estudo transversal. O recrutamento e a entrevista das participantes foram realizados no Hospital Universitário da USP por três entrevistadores treinados.

3.1 Participantes do Projeto

Setecentas e trinta e seis mulheres com idades acima de 40 anos, todas funcionárias-públicas atuantes na Universidade de São Paulo (USP), lotadas no Hospital Universitário (HU) e no Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) foram convidadas a participar do estudo por meio de uma carta. Destas 736 mulheres, 314 responderam ao convite durante o período de 2,5 anos de duração do estudo e concordaram em ser entrevistadas e colher sangue para avaliação de função tireoidiana. As cartas-convite (Anexo A) foram enviadas para a chefia de cada setor do HU e do ICB e, então, distribuídas para as funcionárias do respectivo setor. Inicialmente, 32% das funcionárias aceitaram o convite. Após reenvio do convite (Anexo B) para as funcionárias remanescentes, cerca de 10% responderam positivamente ao segundo convite, totalizando uma amostra de trezentas e catorze mulheres que aceitaram o convite (42,7%) e assinaram consentimento livre e esclarecido. Deste total de 314 mulheres, 145 concordaram também em

serem submetidas ao exame de ultra-sonografia da tireóide. O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário-USP.

3.2 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão do estudo foram: sexo feminino, ter mais do que 40 anos, não ter doença tireoidana diagnosticada previamente e ser funcionária do Hospital Universitário ou do Instituto de Ciências Biomédicas.

3.3 Questionário

Todas as 314 participantes responderam a questionário extenso (ANEXO C). A primeira parte era composta por questões relacionadas aos dados de identificação e informações gerais da participante:

- Idade: em anos completos

- Raça: foi utilizado critério de autodenominação da cor da pele em: negro, mulato, branco, oriental, índia e outros.

- Procedência remota: cidade, estado de nascimento, idade em que saiu da cidade de nascimento e outros lugares em que morou com o respectivo tempo de permanência no local.

- Escolaridade: avaliada como variável categórica a contínua – questão de múltipla escolha com as seguintes opções:

a) Menos que o primário completo

b) Primário completo ou até a quarta série do fundamental

c) Até a oitava série do fundamental (ou da quarta série do antigo ginásio)

d) Até quinta série do fundamental

e) Até a sexta série do fundamental

f) Até a sétima série do fundamental

g) Fundamental completo ou antigo ginásio completo

h) Segundo grau incompleto (antigo colegial).

i) Segundo grau completo

j) Superior

l) Pós-Graduação: (1) especialização; (2) mestrado; (3) doutorado ou (4) pós-doutorado

Número de anos que estudou e última série cursada.

Em seguida, a participante deveria responder questões de múltipla escolha sobre doenças pregressas, tais como: hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, hipercolesterolemia, angina do peito, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e câncer. Na presença de alguma destas doenças mencionadas, a participante deveria detalhar tempo de doença, tipo de tratamento e medicações em uso.

Ainda na parte de informações gerais, foram incluídas questões relacionadas à obesidade, tabagismo, consumo de álcool, nível de atividade física, paridade, métodos anticoncepcionais, cuidados ginecológicos, dor torácica e, por fim, antecedentes familiares cardiovasculares. Angina

pectoris foi avaliada pelo questionário de angina Rose (*Rose Angina Questionnaire*)[66] (Anexo D).

Também se utilizou um questionário para avaliação de transtornos mentais comuns, o *Self Report Questionnaire* (SRQ-20) sobre vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental[67, 68] (ANEXO E) e um questionário de avaliação de qualidade de vida (versão brasileira do questionário - *Short Form Health Survey* – SF-36) abordando dados genéricos sobre qualidade de vida. Este questionário é composto por 36 itens englobados em oito módulos: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde. Apresenta um escore que varia dentro de uma faixa de zero a 100 pontos, que representam, respectivamente, a pior e a melhor percepção no domínio correspondente[69]. (ANEXO F)

3.4 Medidas Antropométricas

As medidas antropométricas foram realizadas no ambulatório do Hospital Universitário da USP, utilizando-se técnicas padronizadas. A altura foi aferida por régua da balança antropométrica. A medida da altura foi quantificada em metros, com duas casas decimais, com a paciente em posição ortostática, sem sapatos e com o mento paralelo ao plano horizontal, de forma a manter o “Plano de Frankfurt”, com as costas e a parte posterior dos joelhos encostadas à parede. O peso também foi obtido na mesma balança calibrada em 100 gramas, sendo considerado em

quilogramas e duas casas decimais para as gramas referidas, estando as pacientes com roupas leves.

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado dividindo-se o peso em quilogramas pela altura em metros elevada ao quadrado (Kg/m^2). Os valores de IMC utilizados como pontos de corte para estratificação da população em estudo, como de risco para obesidade e sobrepeso foram adaptados da classificação original da OMS de 1995[70]. (Quadro 2) A circunferência abdominal foi medida em centímetros, com fita métrica no ponto médio da distância entre a borda inferior da arcada costal e a crista ilíaca[71]. (Quadro 3)

Quadro 2: Categorias de índice de massa corpórea (IMC) utilizadas no estudo.

Classificação	Categorias IMC OMS(Kg/m^2)	Categorias IMC adaptadas (Kg/m^2)
Abaixo do peso	< 18,5	
Normal	18,5-24,9	< 25,0
Pré-obeso	25,0-29,9	25,0-29,9
Obeso classe I	30,0-34,9	
Obeso classe II	35,0-39,9	≥ 30,0
Obeso classe III	≥ 40,0	

FONTE: Organização Mundial de Saúde, 1995[70]

Quadro 3: Categorias de circunferência abdominal e relação cintura-quadril, segundo risco para complicações metabólicas

Risco de complicações metabólicas	Circunferência abdominal (cm)	Relação cintura-quadril (cm)
Baixo risco	<80	<0,85
Aumentado	≥80	≥0,85

FONTE: Organização Mundial de Saúde, 1995[71]

A medida da pressão arterial foi realizada, em média, após 30 minutos de entrevista e confirmada ao final da mesma, em ambos os braços, estando a paciente sentada, com o membro superior elevado até o nível do coração. Foi utilizado para aferição esfigmomanômetro de coluna de mercúrio devidamente calibrado. A câmara do manguito era colocada na projeção da artéria braquial, sendo insuflada até 20 a 40 mm Hg acima do valor em que o pulso radial desaparecia. O manguito era desinsuflado suavemente, sendo considerada para os níveis de pressão arterial, a primeira fase dos sons de Korotkoff (primeiro ruído) como a pressão sistólica e a quinta fase (abafamento ou desaparecimento do som) como pressão diastólica. Para classificação da pressão arterial foram usadas as recomendações do JNC-7[72,73].

3.5 Análise Bioquímica

Foi realizada coleta de amostras de sangue venoso, para análise de colesterol total e frações (HDL-colesterol), glicemia de jejum, hormônios

tireoidianos, anticorpo anti-peroxidase e proteína C ultra-sensível foi realizada no laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. Essas amostras foram coletadas de cada participante do estudo, após jejum de 12 horas. O soro obtido após centrifugação foi utilizado para dosagem de hormônios e análises bioquímicas.

O colesterol total e os triglicérides foram determinados por método enzimático colorimétrico (colesterol oxidase e glicerol peroxidase automatizados respectivamente) (Advia®). O colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) foi medido no plasma após precipitação do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C). O LDL-C foi calculado através da equação de Friedewald[74]:

(LDL-colesterol) = (Colesterol total) – (HDL-colesterol) – (Triglicérides)/5

Os valores de referência para pacientes acima de 20 anos de idade, segundo a técnica referida, são: Colesterol total CT abaixo de 200 mg/dL (5,18 mmol/L); LDL-C abaixo de 130 mg/dL (3,4 mmol/L); HDL-C acima de 40 mg/dL (1,03 mmol/L); triglicérides abaixo de 150 mg/dL (1,69 mmol/L). Foram utilizados como pontos de corte os critérios do *Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III Final Report)*[75].

A glicemia foi medida utilizando-se método enzimático (Hexoquinase automatizado) (Advia®). Para classificação foram utilizados os critérios da *American Diabetes Society* (ADA). (ADA, 2006)

A concentração de hormônio tireo-estimulante (TSH) foi medida por ensaio imunométrico (valores de referência 0,3-4,0 mUI/L) (Roche®) e a concentração da tiroxina livre (T4 livre) obtida por ensaio imunoenzimático (valores de referência 0,6-1,8 ng/dL) (Roche®). Os anticorpos anti-tireoperoxidase foram medidos por quimioluminescência (valor de referência < 34 UI/mL) (Roche®).

A proteína C reativa ultra-sensível foi medida por imunonefelometria em uma subamostra (valores de referência < 3 mg/L) (Dade Behring®).

3.6 Diagnóstico de disfunção tireoidiana

Definiu-se hipotireoidismo subclínico como TSH acima de 4,0 mUI/L e um nível normal de tiroxina livre (0,6 – 1,8 ng/dL). Foram excluídas as mulheres em uso de L-tiroxina ou que tivessem realizado qualquer diagnóstico ou tratamento para qualquer disfunção tireoidiana prévia. Definiu-se hipotireoidismo clínico como TSH acima de 4,0 mUI/L e nível de tiroxina livre abaixo de 0,6 ng/dL.

Definiu-se hipertireoidismo subclínico como um TSH abaixo de 0,3 mUI/L e um nível normal de tiroxina livre (0,6 – 1,8 ng/dL). Foram excluídas desse grupo mulheres sob uso de L-tiroxina ou com histórico prévio de diagnóstico ou tratamento de disfunção tireoidiana. Definiu-se hipertireoidismo clínico como TSH abaixo de 0,3 mUI/L e um nível de tiroxina livre acima de 1,8 ng/dL.

Presença de anticorpos anti-tireoperoxidase foi considerada como positiva quando acima de 34 UI/mL.

3.7 Diagnóstico de proveniência de zona endêmica

A procedência foi classificada de acordo com o critério: por país, por estado e cidade onde a mulher nasceu; o número de anos vividos em áreas de deficiência de iodo; a idade com a qual chegou à cidade de São Paulo; e há quanto anos vive na cidade de São Paulo, desde sua chegada. Para classificar uma região do país como deficiente em iodo ou não, utilizamos o mapa elaborado por Josué de Castro (Figura 1)[76]. Considerou-se áreas com carência endêmica de iodo as regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul e como área com casos esporádicos de carência de iodo o interior do Nordeste do país:

Figura 1: Mapa das principais carências existentes nas diferentes áreas alimentares do Brasil

FONTE: Castro J[76]

3.8 Diagnóstico de diabetes e dislipidemia

O valor da glicemia foi usado como variável contínua não sendo utilizado para diagnóstico de diabetes mellitus, salvo quando a paciente não sabia ser diabética e a glicemia apresentava-se acima de 126 mg/dL de acordo com as definições atuais[77]. Nestes casos repetia-se a glicemia de jejum para a confirmação do diagnóstico.

Diabetes mellitus foi definido como uma variável categórica (presença vs ausência de diabetes). Considerou-se como diabéticas: história de diagnóstico por médico da doença, uso corrente de antidiabéticos, por registro médico no prontuário do hospital, ou excepcionalmente por glicemia de jejum acima de 126 mg/dL, observada no presente estudo e confirmada em uma segunda medida.

As dosagens de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides foram usadas como variáveis contínuas, não sendo utilizadas para o diagnóstico de dislipidemia, salvo em situações de alterações significativas dos lipídeos sem o conhecimento prévio da paciente. Nestes casos utilizaram-se os critérios do ATP III[75].

Hipercolesterolemia foi definida como uma variável categórica utilizando-se para definir presença de hipercolesterolemia os mesmos critérios descritos acima (relato pessoal, uso de medicações ou registro no

prontuário, e excepcionalmente alterações dos níveis lipídicos observadas no presente estudo e repetidas em uma segunda medida).

3.9 Ultra-sonografia da Tireóide

A ultra-sonografia da tireóide foi realizada por dois médicos radiologistas (LHW e IRSO), utilizando o aparelho Toshiba Powervision 6000, com transdutor de alta frequência de 7,5MHz. Utilizou-se o coeficiente de concordância além da chance (kappa) para cálculo da variabilidade inter-observador.

A avaliação das características ultra-sonográficas da tireóide foi realizada em dois planos de corte:

- coronal da região cervical – observando o eixo longitudinal dos lobos
- axial – observando o eixo transversal da glândula.

Foram utilizadas as seguintes definições para a realização do exame ultra-sonográfico:

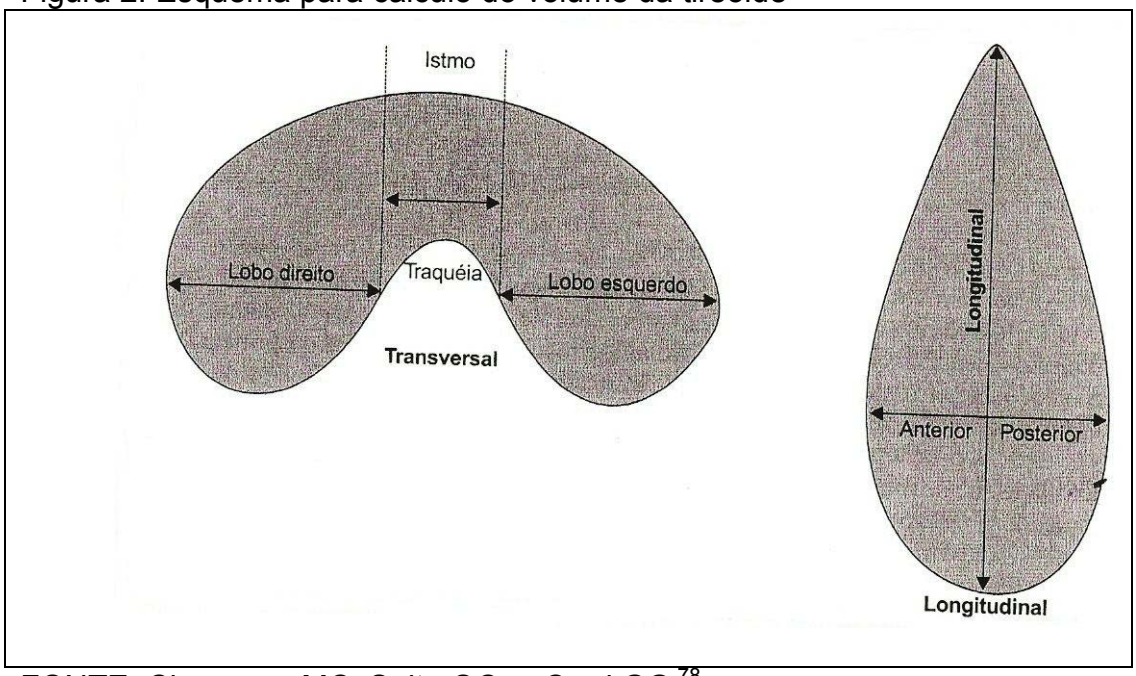
- Ecogenicidade: a ecogenicidade tireoidiana tem sido tradicionalmente avaliada de forma subjetiva, por comparação entre a ecogenicidade da glândula e da musculatura cervical adjacente. Foi considerada normal, a glândula com ecogenicidade igual ou superior àquela da musculatura cervical anterior (músculos esternoioídeo, esternotireoídeo e omoioídeo). A

musculatura cervical lateral à glândula (músculos escaleno anterior e o esternocleidomastoídeo) também foram utilizados como referência para a avaliação da ecogenicidade do parênquima glandular[78].

- Ecotextura: considerou-se a ecotextura como homogênea, quando não havia alterações na regularidade do padrão ecográfico da superfície glandular e como heterogênea, se houvesse a presença de nódulos ou irregularidade da superfície glandular, podendo ser, ainda, finamente ou difusamente heterogênea[78].

Cálculo do volume da glândula: O cálculo do volume da tireóide é feito considerando cada lobo e o istmo como figuras elípticas. O cálculo para o volume da elipse é: D1 x D2 x D3 x 0,52. O volume total da glândula resulta da somatória do volume de cada um dos lobos e istmo (Figura 2). Considera-se o valor de 10 ± 4 cm^3 como normal para o volume da tireóide de um adulto.

Figura 2. Esquema para cálculo do volume da tireóide



FONTE: Chammas MC, Saito OC, e Cerri GG [78]

3.10 Punção Aspirativa por Agulha Fina Guiada por Ultra-sonografia (PAAF)

Foi indicada a punção aspirativa por agulha fina guiada por ultra-sonografia com análise anátomo-patológica em todos os nódulos sólidos ou complexos com o maior diâmetro igual ou superior a 1,0 cm. Este critério foi adotado baseando-se nas recomendações de 1996 da Associação Americana de Tireóide de somente investigar nódulos acima de 1 cm de diâmetro, já que nódulos com diâmetro inferior a este adotado normalmente apresentam curso clínico benígno e podem ser acompanhados apenas com ultra-sonografias periódicas[79]. Além disso, nódulos com menos de 1 cm de diâmetro e com características suspeitas de malignidade à ultra-sonografia (microcalcificações, contornos irregulares, hipoecogenicidade acentuada e cistos com projeções sólidas) também foram indicados para a punção[80,81]. O

critério utilizado também é compatível com a revisão de 2006 da Associação Americana de Tireóide[96].

As amostras foram coletadas com uma agulha de 25-gauge acoplada a uma seringa plástica descartável de 10 mL sem o dispositivo adaptador da seringa, guiada por ultra-sonografia e foram realizadas por um médico patologista[82,83].

3.11 Análise dos Dados

As participantes foram classificadas de acordo com os níveis de TSH e T4-livre em três categorias: hipotireoidismo subclínico, hipertireoidismo subclínico ou função tireoidiana normal. Foram excluídas das análises, as participantes com diagnóstico clínico de hipotireoidismo e hipertireoidismo, As participantes também foram classificadas de acordo com a ultra-sonografia da tireóide em com e sem alterações da glândula.

As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens. As variáveis contínuas foram expressas em média acompanhada do respectivo desvio padrão.

Para comparação das variáveis categóricas, utilizou-se o teste do quiquadrado ou o método exato de Fischer. Para comparação das variáveis

numéricas foi utilizada análise de variância (ANOVA) com teste *post-hoc* de Bonferroni para múltiplas comparações.

Para cálculo da variabilidade inter-observador utilizou-se o coeficiência de concordância além da chance (kappa).

Valores de P menores do que 0.05 foram considerados estatisticamente significativos. Para a análise dos dados foi utilizado o software SPSS 15.0.

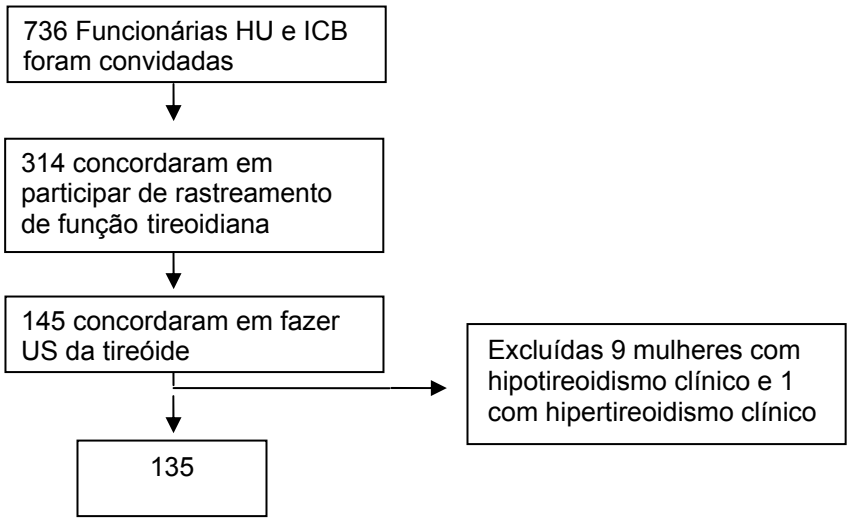
4. Resultados

4.1 Características da População Estudada

Das 736 mulheres convidadas a participar do estudo, 314 (42,6%) responderam ao convite durante o período de 2,5 anos de duração da pesquisa e, concordaram em serem entrevistadas e colherem amostra de sangue para análise. Deste total de 314 mulheres, 145 (46,1%) concordaram também em serem submetidas ao exame de ultra-sonografia da tireóide.

Dentre as 145 mulheres submetidas à ultra-sonografia da tireóide, uma foi diagnosticada como portadora de hipertireoidismo clínico e nove como portadoras de hipotireoidismo clínico. Estas dez mulheres foram excluídas da amostra e a análise dos dados foi realizada nas 135 mulheres que apresentavam níveis normais de TSH e T4-livre ou diagnóstico de doença subclínica da tireóide (hipertireoidismo ou hipotireoidismo subclínico). (Figura 3)

Figura 3. Fluxograma da amostra do estudo.



A tabela 1 mostra os dados clínicos das participantes que foram submetidas à ultra-sonografia da tireóide e que foram diagnosticadas como portadoras de função tireoidiana normal ou doença subclínica da tireóide (N = 135). Estas mulheres foram classificadas de acordo com a função tireoidiana: hipertireoidismo subclínico (N = 3; 2,2% da amostra), função tireoidiana normal (N = 122; 90,4% da amostra) ou hipotireoidismo subclínico (N = 10; 7,4% da amostra).

Não houve diferença significativa entre estes três grupos quanto à idade, raça, escolaridade, procedência remota, presença de hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e tabagismo. As mulheres com hipotireoidismo e hipertireoidismo subclínico eram mais sedentárias quando

comparadas às mulheres com hipertireoidismo subclínico ou função tireoidiana normal (P = 0,001). Em relação à presença de angina avaliada pelo questionário de Rose, houve uma freqüência mais elevada de angina nas mulheres com hipotireoidismo subclínico em relação às com hipertireoidismo subclínico e as com função tireoidiana normal (P < 0,0001)

A tabela 2 mostra as variáveis antropométricas nas mulheres da amostra de acordo com a função tireoidiana. As mulheres com hipertireoidismo subclínico apresentaram, em média, IMC mais baixo do que as mulheres com hipotireoidismo subclínico e as com função tireoidiana normal, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. Os valores de pressão arterial sistólica e diastólica foram similares entre os três grupos.

A tabela 3 mostra os valores dos exames laboratoriais de acordo com a função tireoidiana. Não foram encontradas diferenças entre os três grupos quanto aos valores de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides, proteína C ultra-sensível e glicemia de jejum.

Os valores médios de TSH foram diferentes nos três grupos (P < 0,0001), mas não houve diferença nos valores médios de T4-livre, caracterizando a doença subclínica da tireóide. Os níveis de anti-TPO foram significativamente diferentes entre os grupos, sendo mais elevados nos dois grupos de doença subclínica (P < 0,0001).

Tabela 1. Características gerais das mulheres submetidas ao rastreamento de função tireoidiana e ultra-sonografia de tireóide.

Características	Hipertireoidismo subclínico N=3	Eutireoidismo N = 122	Hipotireoidismo subclínico N=10	*P*
Idade (anos)	48,7 (6,7)	47,4 (5,6)	47,9 (4,2)	0,91
Raça (%)				0,97
Branca	100	60,2	57,1	
Mulata	-	16,1	14,3	
Negra	-	17,2	14,3	
Outras	-	6,5	14,3	
Número de anos de estudo	12 (1,1)	10.8 (2,2)	10.5 (2,3)	0,82
Procedência remota de área de bócio (%)	100	73,3	90,0	0,31
Hipertensão (%)	33,3	27,1	14,3	0,73
Diabetes mellitus (%)	-	7,5	-	0,67
Hipercolesterolemia (%)	33	29,5	50	0,57
Angina pectoris (Questionário de Rose) (%)	0	2,4	42,9	<0,0001
Tabagismo (%)				0,46
Nunca fumantes	66,7	62,4	57,1	
Ex-fumantes	-	23,7	42,9	
Fumantes ativas	33,3	14,0	-	
Atividade física pelo menos 2 a 3 vezes por semana (%)	-	29,0	-	0,001

As variáveis contínuas estão apresentadas como média e desvio padrão.

Tabela 2. Variáveis antropométricas das mulheres submetidas ao rastreamento de função tireoidiana e ultra-sonografia da tireóide.

Características	Hipertireoidismo subclínico N=3	Eutireoidismo N=122	Hipotireoidismo subclínico N=10	*P*
Peso (kg)	64,6 (10,8)	65,3 (12,9)	67,2 (9,5)	0,91
Altura (m)	1,57 (0,03)	1,56 (0,07)	1,58 (0,05)	0,67
Índice de massa corpórea (kg/m^2)	24.4 (1.9)	26.7 (4.9)	27.0 (3.9)	0.69
Medida da cintura (cm)	78.0 (10,2)	85.7 (15.1)	85,2 (13,9)	0.88
Pressão arterial sistólica (mm Hg)	113 (9,8)	123,2 (19,5)	120,7 (17,9)	0,64
Pressão arterial diastólica (mm Hg)	76,7 (7,6)	80,4 (10,6)	78,2 (1,7)	0,76

As variáveis contínuas estão apresentadas como média e desvio padrão.

Tabela 3. Avaliação laboratorial das mulheres submetidas ao rastreamento de função tireoidiana e ultra-sonografia da tireóide.

Exames laboratoriais	Hipertireoidismo subclínico N=3	Eutireoidismo N=122	Hipotireoidismo subclínico N=10	P
Glicemia de jejum (mg/dL)	99,5 (7,8)	100,4 (31,6)	92,5 (8,9)	0,78
Colesterol total (mg/dL)	208,3 (51,4)	199,3 (35,9)	222,5 (66,9)	0,25
HDL-colesterol (mg/dL)	56,3 (8,7)	57,3 (12,5)	62,0 (14,1)	0,59
LDL-colesterol (mg/dL)	136,7 (44,2)	118,1 (31,8)	115,9 (71,7)	0,66
Triglicérides (mg/dL)	77,3 (29,4)	114,3 (65,7)	109,4 (35,8)	0,61
Proteína C ultra-sensível	1,7 (1,2)	2,3 (2,5)	4,9 (0,5)	0,52
Tireotropina (TSH) (mUI/L)	0,17 (0,2)	1,8 (0,9)	10,3 (10,6)	<0,0001
Tiroxina livre (T4) (ng/dL)	1,3 (0,3)	1,2 (0,3)	1,1 (0,2)	0,33
Anticorpos anti-tireoperoxidase (UI/mL)	338,4 (303,9)	48,2 (149,2)	291,4 (359,2)	<0,0001

As variáveis contínuas estão apresentadas como média e desvio padrão.

4.2 Achados na ultra-sonografia

Os laudos das ultra-sonografias de tireóide foram avaliados por dois radiologistas diferentes. Utilizamos o coeficiente de concordância além da chance (kappa) para avaliar a comparabilidade inter-observador e os resultados foram 0,87 para avaliação da ecogenicidade e de 0,74 para avaliação da ecotextura da tireóide.

Das 135 ultra-sonografias realizadas, 80 (59,3%) foram normais, ou seja, sem nenhum tipo de alteração na tireóide. Em 55 exames (40,7%) havia algum tipo de alteração: em ecogenicidade e/ou ecotextura ou presença de nódulos.

A tabela 4 apresenta os achados da ultra-sonografia de acordo com a função tireoidiana. Não houve diferenças significativas quanto ao volume tireoidiano entre os três grupos. O volume médio da tireóide no grupo do hipotireoidismo subclínico foi 8,9 ± 5,2 cm^3 seguido pelo grupo do hipertireoidismo subclínico com volume de 8,9 ± 1,9 cm3 e pelo grupo das mulheres com função tireoidiana normal com volume de 7,7 ± 2,5 cm^3 (P= 0,32).

Nestas 135 mulheres foram encontrados 93 nódulos: 32 nódulos com consistência cística, 50 nódulos sólidos e 11 nódulos mistos. Esses nódulos estavam distribuídos entre 53 mulheres (39,3%). Várias mulheres

apresentavam mais de um nódulo variando de 1 a 7 o número de nódulos por mulher com média de 2,7 nódulos por mulher.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos quanto à diminuição da ecogenicidade da tireóide (P = 0,64). Entretanto, a ecotextura tireoidiana foi significativamente diferente entre os grupos (P = 0,02), sendo que as glândulas das mulheres do grupo com função tireoidiana normal mostraram-se mais homogêneas do que as glândulas das mulheres dos dois outros grupos. O grupo com maior heterogeneidade da ecotextura foi o das mulheres com hipertireoidismo subclínico seguidas pelas mulheres com hipotireoidismo subclínico e por último, as com função tireoidiana normal.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto à presença de lesões císticas, nódulos sólidos ou mistos, nem quanto ao número médio de nódulos de qualquer tipo nas participantes que tinham algum nódulo à ultra-sonografia.

Tabela 4. Achados da ultra-sonografia em mulheres submetidas a rastreamento de acordo com a função tireoidiana.

Achados	Hipertireoidismo subclínico N=3	Função tireoidana normal N=122	Hipotireoidismo subclínico N=10	*P*
Volume da tireóide (cm^3)	8,9 (1,9)	7,7 (2,5)	8,9 (5,2)	0,32
Diminuição da ecogenicidade (%)	0	3,4	10,0	0,54
Ecotextura heterogênea (%)	66,7	15,8	40,0	0,02
Presença de lesões císticas (%)	0	16,5	0	0,28
Número médio de lesões císticas	0	1,5 (1,4)	1,0 (0)	0,94
Presença de nódulos sólidos (%)	33,3	28,9	20,0	0,82
Número médio de nódulos sólidos	1,0 (0.0)	1,2 (0.5)	2.0 (1.4)	0,14
Presença de nódulos complexos (%)	0	7,5	10,0	0,85
Número médio de nódulos complexos	0	1,0 (0)	1,0 (0)	-

4.3 Relação entre achados à ultra-sonografia e presença de anticorpos anti-tireóide

A tabela 5 mostra a relação entre a elevação dos níveis do anticorpo anti-TPO e as alterações encontradas à ultra-sonografia de tireóide. Hipoecogenicidade foi encontrada em 12,0% das mulheres com níveis elevados de anti-TPO e apenas em 1,9% das mulheres com níveis normais de anti-TPO (*P* = 0,051). Além disso, a ecotextura heterogênea foi descrita em 44,0% das mulheres com níveis elevados de anti-TPO e em apenas 13,3% das mulheres com níveis normais de anti-TPO (*P* = 0,001).

O volume médio da tireóide no grupo das pacientes com anti-TPO elevado foi de 9,5 $\pm$ 4,5 cm^3 e no grupo das pacientes com anti-TPO normal foi de 7,5 $\pm$ 2,5 cm^3. Esta diferença foi estatisticamente significativa (P = 0,02).

Não houve diferenças significativas entre os dois grupos quanto à presença de lesões císticas, nódulos sólidos ou mistos, nem quanto ao número médio de nódulos de qualquer tipo nas participantes que tinham algum nódulo à ultra-sonografia.

Tabela 5. Achados à ultra-sonografia de acordo com os níveis de anticorpos anti-tireoperoxidase.

	Níveis de anticorpos anti-tireoperoxidase (UI/mL)		*P*
	Normal	Elevado (>35)	
Volume da tireóide (cm^3)	7,5 (2,5)	9,5 (4,5)	0,02
Diminuição da ecogenicidade (%)	1,9	12,0	0,051
Ecotextura heterogênea (%)	13,3	44,0	0,001
Presença de lesões císticas (%)	16,2	8,0	0,52
Número médio de lesões císticas	1,5 (1,5)	1,0 (0)	0,63
Presença de nódulos sólidos (%)	30,5	24,0	0,63
Número médio de nódulos sólidos	1,3 (0,5)	1,3 (0,8)	0,74
Presença de nódulos complexos (%)	7,7	8,0	1,0
Número de nódulos complexos	1 (0)	1 (0)	1,0

4.4 Características das análises anátomo-patológicas

Das 135 mulheres submetidas à ultra-sonografia da tireóide, 19 (14,1%) apresentaram nódulos com 1,0 cm de diâmetro ou mais e/ou características suspeitas de malignidade à ultra-sonografia e, de acordo com

os critérios adotados neste estudo[79-81], teriam indicação de serem submetidas à punção aspirativa por agulha fina guiada pela ultra-sonografia, para análise anátomo-patológica dos nódulos. Entretanto, apenas 14 mulheres (10,4%) concordaram em realizar o exame. O principal motivo de recusa foi medo do procedimento.

Nessas 14 mulheres, foram analisados 18 nódulos por um médico patologista treinado. Os resultados obtidos foram: dois carcinomas papilíferos, sendo um deles associado à tireoidite linfocítica, duas neoplasias foliculares, onze bócios adenomatosos (sendo dois associados à tireoidite linfocítica) e um cisto dermóide.

As mulheres cujos diagnósticos foram ou carcinoma papilífero ou neoplasia folicular foram encaminhadas a um cirurgião de cabeça e pescoço para tratamento cirúrgico. De acordo com a análise anátomo-patológica das peças cirúrgicas, foi confirmado o diagnóstico de carcinoma papilífero nos dois casos. Em um deles havia metástase local para linfonodos adjacentes (6 dos 12 linfonodos analisados estavam comprometidos). Quanto aos dois casos de neoplasias foliculares, ambos foram confirmados como sendo nódulos benígnos (bócio adenomatoso). A tabela 6 mostra os resultados dos exames anátomo-patológicos.

Tabela 6. Resultados anátomo-patológicos dos nódulos puncionados por participante.

Identificação	Idade	Número de nódulos biopsiados	Local da biópsia	Anátomo-patológicos
NMCV*	48	2	Transição istmo-lobo direito	Bócio adenomatoso com degeneração cística
			Lobo direito	Indeterminado para malignidade
AMMI	45	2	Lobo direito	Bócio adenomatoso
			Lobo direito	Carcinoma papilífero associado à tireoidite linfocitária
Submetida à tireoidectomia total: microcarcinoma papilífero de tireóide, de padrões clássico e folicular, não capsulado, multicêntrico com infiltração de cápsula tireoidiana, com hiperplasia linfóide reativa em um linfonodo da cadeia 6; tireoidite de Hashimoto; bócio adenomatoso				
MVO	47	2	Lobo esquerdo	Bócio adenomatoso
			Lobo direito	Carcinoma papilífero de tireóide
Submetida à tireoidectomia total: carcinoma papilífero de tireóide em lobo direito infiltrando tecidos moles peritireoidianos; tireoidite de Hashimoto em tecido tireoidiano adjacente e lobo piramidal; bócio colóide adenomatoso com degeneração cística em lobo esquerdo. Carcinoma papilífero metastático em 6 dos 12 linfonodos analisados				
BAS	56	1	Lobo esquerdo	Bócio adenomatoso
CRFT	55	1	Lobo esquerdo	Cisto dermóide

CV	52	2	Lobo direito Lobo esquerdo	Insatisfatório para avaliação Bócio adenamotoso
SSS	48	1	Lobo esquerdo	Bócio adenomatoso
RAL	49	1	Lobo direito	Bócio adenamotoso
MSS	54	1	Lobo esquerdo	Bócio adenomatoso associado à tireoidite linfocitária
MLS	41	1	Lobo esquerdo	Bócio adenomatoso
JAN	50	1	Istmo de tireóide	Bócio adenomatoso
SMFP	57	1	Istmo de tireóide	Padrão folicular
Submetida à exérese de nódulo em istmo de tireóide: Bócio colóide adenomatoso uninodular com hiperplasia micro-folicular.				
ZSO	50	1	Lobo direito	Padrão folicular
Submetida à exérese de lobo direito e istmo de tireóide: Bócio colóide adenomatoso multinodular com hiperplasia micro-folicular, associada à tireoidite linfocitária moderada.				
TRS*	52	1	Lobo esquerdo	Indeterminado para malignidade

* Análise do material da biópsia foi indeterminada para malignidade, porém as pacientes recusaram nova punção. Optou-se, então, por seguimento clínico com nova punção se necessário.

4.5 Análise do padrão de função tireoidiana de acordo com a procedência remota

A tabela 7 mostra o resultado médio (desvio padrão) dos exames para avaliação de função tireoidiana de acordo com a procedência. Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à função tireoidiana.

Tabela 7. Média (desvio-padrão) dos exames para avaliação de função tireoidiana de acordo com a procedência remota.

	Procedência remota de zona de bócio na infância		
	Sim N = 102	Não N = 33	*P*
Tireotropina (TSH) (mUI/L)	2,8 (6,6)	2,3 (2,1)	0,49
Tiroxina livre (T4 livre) (ng/dL)	1,2 (0,2)	1,2 (0,4)	0,55
Anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) (UI/mL)	83,4 (219,5)	73,2 (185,2)	0,80
Proteína C ultra-sensível	2,2 (2,4)	2,3 (2,5)	0,88

A tabela 8 mostra os achados à ultra-sonografia de tireóide de acordo com a procedência remota. Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Tabela 8. Características ultra-sonográficas da tireóide de acordo com a procedência remota.

	Procedência remota de zona de bócio na infância		
	Sim N = 102	Não N = 33	*P*
Volume da tireóide (cm^3)	7.5 (2,5)	7,9 (2,8)	0,56
Diminuição da ecogenicidade (%)	3,1	6,1	0,59
Ecotextura heterogênea (%)	20,7	18,9	0,79
Presença de qualquer tipo de nódulo (%)	41,4	43,8	0,49
Presença de lesões císticas (%)	25,0	12,1	0,09
Número médio de lesões císticas	1,1 (0,4)	1,8 (1,8)	0,34
Presença de nódulos sólidos (%)	21,9	31,3	0,37
Número médio de nódulos sólidos	1,4 (0,8)	1,2 (0,5)	0,39
Presença de nódulos complexos (%)	6,3	8,1	1,0
Número médio de nódulos complexos	1,0 (0)	1,0 (0)	-----

5. Discussão

Neste estudo transversal sobre mulheres funcionárias públicas da Universidade de São Paulo pode-se observar que o achado de ecotextura heterogênea à ultra-sonografia de tireóide se associou à presença de doença subclínica da tireóide. Não houve diferença em relação à ecogenicidade entre os grupos. Este estudo também demonstrou que níveis elevados de anti-TPO foram significativamente associados a alterações da ecotextura tireoidiana, apresentaram uma significância limítrofe em relação à ecogenicidade (P = 0,051), além de uma diferença no volume da glândula, maior nas mulheres com anti-TPO positivo. Não houve diferença no perfil de função tireoidiana e nos achados à ultra-sonografia na análise das participantes do estudo de acordo com a procedência remota.

Grande parte dos casos persistentes de doença subclínica da tireóide persistente evolui para doença clínica[2]. Estudos recentes indicam que a ultra-sonografia da tireóide e a dosagem de anti-TPO são os melhores métodos para identificar indivíduos com chances de desenvolver doença clínica da tireóide[43,45-47]. Os resultados deste estudo são consistentes com os dados desses outros autores[49-52], que mostraram a importância das alterações ultra-sonográficas no diagnóstico da doença tireoidiana auto-imune.

Alguns desses estudos mostraram não só alterações de ecotextura da tireóide, mas também de ecogenicidade em indivíduos com e sem elevação dos níveis de anti-TPO, concluindo que a ecogenicidade pode ser um forte preditor de disfunção tireoidiana. Comparando com a presença de anti-TPO, o padrão da hipoecogenicidade tireoidiana à ultra-sonografia teria uma maior sensibilidade para diagnosticar ou predizer a disfunção tireoidiana. Na nossa pesquisa, a ecogenicidade tireoidiana não foi estatisticamente diferente entre os três grupos analisados (P = 0,54).

Há duas possíveis explicações para esta discrepância. Em primeiro lugar, muitos desses estudos avaliaram indivíduos oriundos de serviços de saúde e portanto diferentes da população geral e no presente estudo foram avaliadas mulheres submetidas a rastreamento de função tireoidiana em local de trabalho, mais semelhantes a uma amostra de população geral. Outra possibilidade é a ocorrência de um erro tipo 2, por causa do tamanho final da amostra.

Embora tenham sido convidadas 736 funcionárias da universidade, somente 314 concordaram em participar do rastreamento inicial, e dentre elas, 145 realizaram a ultra-sonografia. Ao receber o convite para realizar a ultra-sonografia, quase todas as mulheres diagnosticadas como portadoras de disfunção tireoidiana clínica na primeira fase concordaram em fazer a ultra-sonografia, enquanto somente uma pequena parte das mulheres sem alterações da função tireodiana concordaram em realizar a ultra-sonografia,

o que implicou na exclusão de dez pacientes com hipotireoidismo, restando somente 135 mulheres com disfunção tireoidiana subclínica ou normal, limitando a análise.

Entretanto, nosso estudo mostrou que a ecotextura de tireóide era significativamente diferente entre os três grupos avaliados (P = 0,02), sendo as tireóides do grupo com função tireoidiana normal mais homogêneas do que as tireóides dos grupos de participantes com hipertireoidismo subclínico e hipotireoidismo subclínico. Este achado foi semelhante aos resultados de um estudo recente que demonstrou que a ecotextura também pode ser um bom preditor de disfunção tireoidiana, já que as alterações da ecotextura se associaram aos níveis de TSH: quanto mais alto fosse o TSH, maior seria a probabilidade de haver um padrão irregular na ecotextura[50].

Vejbjerg et al.[50] avaliaram em estudo transversal 4649 indivíduos selecionados em amostra populacional da Dinamarca provenientes de áreas com deficiência leve e moderada de iodo. Eles mostraram que os indivíduos com diminuição discreta da ecogenicidade apresentavam um risco aumentado de também apresentar níveis elevados de anticorpos anti-TPO (RR, 5,0; IC95%, 3,6-7,1); e naqueles, com diminuição acentuada da ecogenicidade o risco era ainda mais elevado (RR, 33,7; IC95%, 5,5-97,9). Nesse estudo, 48,5% dos indivíduos com hipoecogenicidade e ecotextura irregular apresentavam também anti-TPO positivo.

No presente estudo, houve uma associação positiva entre alterações da ecotextura à ultra-sonografia e presença de níveis de anti-TPO elevados. Entre as participantes com alteração da ecotextura da tireóide, 44,0% apresentavam elevação dos anticorpos anti-TPO. Em relação à ecogenicidade, 12% das participantes com alteração da ecogenicidade apresentavam níveis elevados de anti-TPO, mas o número total de participantes com alteração da ecogenicidade na amostra foi muito pequeno.

A freqüência de anticorpos anti-TPO na amostra foi de 18,5%, similar a de outros estudos[4-6,29]. No Brasil, estudo de Knobel et al.[28] encontraram freqüência de anticorpos anti-TPO positivos em 89,9% dos moradores de área pobre em iodo com quadro de tireoidite auto-imune, comparados a 4,8% em moradores da mesma área sem diagnóstico de tireoidite.

No Brasil, em 1995 Tomimori et al., realizaram estudo semelhante em 380 mulheres e 167 homens sem histórico de doença tireoidiana prévia que procuraram hospital para consulta médica por motivo de obesidade. Nessa amostra, 44% dos pacientes apresentavam ultra-sonografia normal, 24% apresentavam diminuição discreta da ecogenicidade, 17% apresentavam nódulos e 15% apresentavam diminuição importante da ecogenicidade[19]. Na nossa amostra, 59,3% das mulheres apresentavam ultra-sonografia da tireóide sem alterações e 40,7% apresentavam algum tipo de alteração de ecogenicidade, ecotextura ou presença de nódulos. Essa diferença entre os dois estudos provavelmente se explica pelo fato da primeira amostra ser de

pessoas que procuraram o serviço de saúde, enquanto a nossa amostra foi de mulheres voluntárias a um rastreamento de função tireoidiana. A presença de nódulos nas duas amostras foi, respectivamente, de 15% na amostra de Tomimori et al.[19] e de 39,3% na nossa. Amostra de Furlanetto et al.[21], em 207 mulheres que procuraram hospital para realização de ultra-sonografia (excluindo-se as que procuraram o serviço para fazer ultra-sonografia de tireóide), mostraram presença de ultra-sonografia de tireóide normal em 59,4% da amostra, com 5,3% de alterações não-nodulares e 35,3% de alterações nodulares. Esses dados são semelhantes aos da nossa amostra, exceto pelo maior número de lesões nodulares na nossa amostra comparada a de Tommimori et al.

O estudo de Mendonça et al.[20] avaliou a freqüência de bócio e nódulos em idosos cadastrados para a prática de atividade física comparados com os mesmos achados em familiares, em geral filhos mais novos. A prevalência de bócio nessa amostra foi de 15,8% entre os idosos e 3,1% entre os controles. A freqüência de nódulos nessa amostra de idosos foi de 18,8% entre os idosos e de 7,7% os controles. Comparadas ao presente estudo, a freqüência de nódulos nesta amostra foi mais elevada: 39,3% em São Paulo, comparados a 15,8% em Uberlândia. Embora alguns estudos mostrem um aumento do número de nódulos em idosos, não foi o encontrado comparando essas duas amostras. Em amostras de outros estudos, realizados em outros países, a freqüência de nódulos variou de

7,5% a 56%, talvez traduzindo uma exposição a diferentes níveis de iodação. [21,84-91]

As mulheres foram analisadas ainda de acordo com a procedência remota. Das 135 mulheres, 33 (24,5%) nasceram e cresceram em áreas sem deficiência de iodo, comparadas a 102 mulheres (75,5%), nascidas e criadas em áreas com deficiência de iodo. Ambos os grupos foram expostos ao excesso de iodo na idade adulta, porém, não apresentaram diferenças significativas quanto aos níveis de hormônios, níveis de anti-TPO e achados ultra-sonográficos.

Contrastando com o período entre 1945 e 1965, quando a maior parte das mulheres que participaram do nosso estudo nasceram e o Brasil era considerado um país com deficiência de iodo[57-59], sabe-se que hoje em dia o sal de cozinha está excessivamente iodado, particularmente após 1996[9,63,64]. Um estudo recente realizado na China comparou três coortes com diferentes níveis de consumo iodo: 1) deficiência leve de longa duração, 2) mudança de deficiência leve de iodo para consumo além do adequado e 3) consumo excessivo de iodo. Os resultados mostraram que níveis de TSH acima de 2 mIU/L, níveis elevados de anti-TPO e a mudança do consumo de iodo de levemente deficiente para além do adequado são fatores de risco para o hipotireoidismo subclínico. Além disso, a prevalência de hipertireoidismo subclínico diferiu significativamente entre as três coortes. A coorte com consumo excessivo de iodo mostrou a menor prevalência de hipertireoidismo

subclínico, quando comparada às outras duas coortes e não houve diferenças significativas na incidência cumulativa de hipertireoidismo clínico ou doença de Graves nas três coortes[54]. Um estudo de coorte dinamarquês concluiu que áreas com deficiência moderada de iodo apresentavam uma maior prevalência de bócio do que áreas com deficiência leve de iodo[53]. Entretanto, na nossa amostra não observamos diferenças entre o grupo de mulheres nascidas e criadas em áreas com consumo adequado de iodo e o grupo de mulheres nascidas e criadas em áreas de bócio endêmico.

Estudo recente em voluntários normais mostrou aumento do volume da tireóide em indivíduos com função tireoidiana normal submetidos a uma ingestão elevada de iodo. Após 28 dias de ingestão aumentada de iodo, o volume da glândula aumentou em média em 15%[92]. Vitti et al.[48] relataram diminuição no volume da tireóide já demonstrada em pacientes com tireoidite crônica. Já outros autores como Miyakawa et al.[93] encontraram um aumento no volume da tireóide em pacientes com tireoidite crônica. Vejbjerg et al. demonstraram redução no volume tireoidiano em indivíduos de todas as idades após 4 anos de iodação obrigatória do sal de cozinha na Dinamarca[94]. Na nossa amostra, embora o volume médio da tireóide nas mulheres com hipertireoidismo e hipotireoidismo subclínico tenha sido superior ao das mulheres com função tireoidiana normal, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Entretanto, o volume médio da tireóide nas mulheres com anticorpos anti-TPO positivos foi significativamente maior do

que nas mulheres negativas em relação ao anti-TPO, respectivamente 9,5 cm^3 versus 7,5 cm^3 (P = 0,02).

Nas 135 mulheres incluídas no estudo, 19 apresentavam um ou mais nódulos com indicação de biópsia. Como cinco mulheres (26,3% das mulheres com nódulos que preenchiam critério para biópsia) recusaram a biópsia, somente foram analisados 18 nódulos em catorze mulheres. Dentre as pacientes que realizaram a punção, duas teriam indicação de nova biópsia pelos resultados duvidosos em relação à exclusão de células neoplásicas. A conduta nesses casos foi fazer o acompanhamento do nódulo e re-biopsiar somente quando houver alteração do padrão em um ano.

A correta indicação de se realizar a biópsia de um nódulo de tireóide baseia-se no fato de que, apesar de a grande maioria dos nódulos ser benígna, é necessário descartar diagnóstico de câncer de tireóide, mesmo que este represente apenas 5% dos casos de nódulos tireoidianos[95]. Neste estudo foi utilizado o critério da Associação Americana de Tireóide de 1996[79] para a realização da biópsia dos nódulos. Atualmente, a Associação Americana de Tireóide recomenda biopsiar os nódulos sólidos ou mistos maiores do que 1 cm diagnosticados pela ultra-sonografia, em indivíduos com TSH normal ou elevado[96]. As recomendações mais recentes da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos e do Consenso Brasileiro são de puncionar nódulos maiores que 1 cm ou com

características ultra-sonográficas sugestivas de malignidade ou história clínica de risco[97,98]. Um dos casos de carcinoma papilífero diagnosticados pelo nosso trabalho ocorreu em uma paciente com bócio multinodular, cujo nódulo considerado suspeito, por ter microcalcificações, era pequeno (0,6 cm). No outro caso de carcinoma papilífero, o diagnóstico também era de bócio multinodular, mas a indicação de punção foi devido ao tamanho dos dois nódulos (1,7 cm e 3,5 cm, respectivamente). O nódulo malígno era o menor deles. Nestes dois casos, diagnosticamos duas distintas situações: um microcarcinoma papilífero e um carcinoma papilífero em nódulo com mais de 1 cm e já com metástases para linfonodos adjacentes, o que nos levar a questionar se o diagnóstico precoce de carcinoma papilífero altera a sobrevida dos pacientes ou se está sendo feita a indicação de muitas tireoidectomias desnecessárias, devido a microcarcinomas que poderiam ter um curso lento e benígno.

A avaliação das características ultra-sonográficas do nódulo de tireóide pode evitar a punção desnecessária em nódulos benígnos, que podem ser acompanhados clinicamente[99] e, combinada com o resultado da biópsia, pode ser útil no diagnóstico pré-operatório[100].

No estudo de Tomimori et al.[19] foram biopsiados os nódulos acima de 15 mm com 14 avaliações histopatológicas. O bócio adenomatoso (padrão folicular) foi identificado em 13 biópsias e em uma delas foi diagnosticado um carcinoma folicular confirmado pelo anátomo-patológico da peça

cirúrgica. Na amostra de funcionárias da USP, foram biopsiados dezoito nódulos em quinze mulheres. Os diagnósticos foram de 13 bócios adenomatosos, 2 carcinomas papilíferos (representando 11,1% dos nódulos biopsiados e 1,5% das mulheres da nossa amostra), um cisto dermóide, e dois resultados indeterminados sugerindo nova biópsia. Nenhuma das mulheres com diagnóstico indeterminado quis fazer nova biópsia optando-se por seguimento e reavaliação se houvesse alguma mudança na evolução. Lin et al[101] avaliaram os resultados de biópsia por agulha fina guiada por ultra-sonografia em 3657 pacientes. Carcinoma da tireóide foi encontrado em 109 casos (2,98% da amostra), sendo 76 casos de carcinoma papilífero (2,1% da amostra).

Os resultados de quatro biópsias mostraram tireoidite linfocitária: em um dos casos a tireoidite se associava a carcinoma papilífero e em três casos havia uma associação entre tireoidite linfocitária e bócio adenomatoso. Em três dos quatro casos, havia alteração no exame ultra-sonográfico, mas somente em uma foi identificado aumento de anticorpos anti-TPO.

6. Limitações do estudo

A adesão ao convite inicial foi de 42,7% e a adesão ao convite para a ultra-sonografia foi de 46,2%, totalizando somente 145 mulheres. Posteriormente, dez foram excluídas por já apresentarem doença tireoidiana identificada durante a etapa inicial do rastreamento. Portanto, ao final restaram somente 135 mulheres que formaram o banco de dados. A amostra pequena poderia justificar a ausência de diminuição na ecogenicidade da tireóide na ultra-sonografia.

Embora tenha se investido bastante na captação de funcionárias, muitas trabalhavam no próprio hospital com maior acesso a exames como a ultra-sonografia, o que pode ter limitado a adesão. Outro problema foram as funcionárias do período noturno que tinham dificuldade para vir ao hospital durante o dia para realizar a ultra-sonografia.

Por outro lado, eram mulheres sem antecedente de doença tireoidiana que tiveram sua função tireoidiana avaliada durante um rastreamento em local de trabalho. A ultra-sonografia de tireóide foi avaliada por dois radiologistas diferentes com um coeficiente de concordância além da chance (kappa) de 0,87 para avaliação da ecogenicidade e de 0,74 para avaliação da ecotextura.

Outra limitação foi a não realização da iodúria nas participantes. Os dados sobre a iodação excessiva do sal vêm de outros estudos realizados na última década em amostra de população geral. O último inquérito sobre a prevalência de bócio endêmico no Brasil foi realizado entre 1994 e 1996. Na ocasião a mediana da iodúria foi de 14 ug/dL, sendo que 12% da crianças avaliadas apresentaram iodúria abaixo de 5 ug/dL[9]. Entretanto, em 2000 o projeto Thyromobil[63] identificou o excesso de iodo na urina (> 300 ug/L) em cerca de 65% dos escolares avaliados, o que levou a Organização Mundial de Saúde a considerar o Brasil como um país com excesso de iodo e não mais um país com bócio endêmico[64]. Duarte et al. confirmam estes dados em estudo com escolares de 6 a 14 anos no Estado de São Paulo. Esses autores encontraram em 53% das crianças avaliadas iodúria acima de 300 ug/L e em 21% dos escolares a iodúria estava acima de 600 ug/L[101].

7. Conclusão

1. O estudo mostrou uma associação entre função tireoidiana subclínica e alteração da ecotextura da tireóide em amostra de funcionárias da Universidade de São Paulo submetidas a rastreamento de função tireoidiana em local de trabalho. Não houve associação de função tireoidiana subclínica e alterações da ecogenicidade na mesma amostra. Em relação à presença de anti-TPO, foi demonstrado nas mulheres que participaram do estudo que níveis elevados de anti-TPO foram significativamente associados a alterações da ecotextura tireoidiana e apresentaram uma significância limítrofe em relação à ecogenicidade (P = 0,051). O volume da tireóide também foi maior nas mulheres com doença subclínica da tireóide em relação às com função tireoidiana normal. (P = 0,02).

2. Das 135 mulheres na amostra, 14,1% tinham indicação de biópsia; 10,4% aceitaram fazer a biópsia correspondendo a 18 nódulos (19,4% dos nódulos encontrados à ultra-sonografia); 1,5% das mulheres na amostra tiveram o diagnóstico de carcinoma papilífero; 11,1% dos nódulos biopsiados tiveram diagnóstico de carcinoma papilífero.

3. Não houve diferenças em relação ao perfil de função tireoidiana ou aos achados ultra-sonográficos nas mulheres do estudo quando estratificadas de acordo com a procedência remota.

8. Anexos

Anexo A: Primeira Carta Convite

Carta Convite

Estamos iniciando um estudo com mulheres com mais de 40 anos para avaliar a relação entre problemas de tireóide e risco de desenvolver doenças cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, angina de peito, derrame cerebral). Sabemos que por volta de 10% das mulheres com mais de 40 anos podem apresentar alterações discretas dos hormônios da tireóide e que tais alterações podem conferir um maior risco de doenças cardiovasculares, entretanto além desta relação ainda não estar bem definida, a maioria dos dados são provenientes de países de primeiro mundo como países da Europa e Estados Unidos. Neste sentido, queremos conhecer a freqüência com que estas alterações ocorrem em mulheres 100% brasileiras e saber se na nossa população feminina existe relação entre os problemas de tireóide e as doenças cardiovasculares. Além disso, queremos estudar se estes problemas de tireóide, particularmente o hipotireoidismo subclínico (redução discreta da produção de hormônios da tireóide) causam sintomas como fadiga, ansiedade, dores, depressão problemas de estômago, etc.

Desta forma, gostaríamos de convidá-la a participar deste estudo. O estudo consiste de uma coleta de sangue para avaliar os hormônios da tireóide, a glicemia (açúcar no sangue) e o colesterol. Depois disto, as participantes responderão a um questionário sobre sintomas, qualidade de vida, problemas de saúde, hábitos de vida, e por fim será feito um exame clínico com medida da pressão arterial, peso, altura, circunferência abdominal e bioimpedância (exame para calcular a porcentagem de gordura no corpo). Ao final do estudo, se alguma alteração for descoberta, a participante será informada e encaminhada para tratamento. O nome das participantes será sigiloso, uma vez que os resultados do estudo serão publicados em revistas médicas sem o aparecimento de qualquer nome de

qualquer participante. Os riscos associados com o estudo são apenas aqueles relacionados com a coleta de sangue: uma picada na veia do braço que pode causar um pequeno desconforto e o aparecimento de uma pequena mancha roxa no local (hematoma) que pode durar 2 a 3 dias.

Caso tenha interesse em participar favor entrar em contato com a secretária Roberta do Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário (HU) da USP para agendamento. Participando do estudo você estará contribuindo para um melhor entendimento de uma condição muito freqüente entre as mulheres, e contribuindo para a formação de um banco de dados 100% nacional.

Obrigado,

Rodrigo Díaz Olmos

Médico do Departamento de Clínica Médica

Hospital Universitário

Anexo B: Segunda Carta Convite

Convite

Meu nome é Daniele Penalva. Sou médica endocrinologista formada pela USP, fiz meu internato aqui no HU. Atualmente estou fazendo pós-graduação na Faculdade de Medicina sob orientação da Professora Isabela Benseñor.

Na minha pesquisa estou estudando alterações que possam existir na tireóide de mulheres com mais de 40 anos e esta minha pesquisa é continuação do projeto do Dr. Rodrigo Olmos, médico da Clínica Médica do HU. A pesquisa foi aprovada no Comitê de Ética do HU.

Gostaria muito que você participasse deste projeto. Assim, convido você para fazer uma ultra-sonografia de tireóide aqui no HU e passar em consulta comigo, quando conversaremos sobre o resultado do ultrassom e você receberá um pedido para fazer o exame de sangue.

Para marcarmos seu exame por favor entre em contato diretamente comigo no meu telefone 8339-1881 ou com a Gisele, na secretaria da Superintendência, pelo ramal 9476.

Conto com você!
Muito obrigada!

Anexo C: Questionário Geral

QUESTIONÁRIO GERAL

Número de identificação
|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome do participante_____
Endereço: _____
Cidade: _____
Telefone: _____
Email:

A1: Número USP |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

A2 :Número do registro médico ou prontuário no HU:
|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

A3 :Unidade Universitária |__|__|

A4: Existe alguma passagem no HU nos últimos cinco anos
(1) não (2) somente em pronto-socorro (3)somente seguimento regular em ambulatório (4) internação |__|

A5 :Diagnóstico principal de internação hospitalar ou atendimento ambulatorial existente no sistema HU: |__|__|__|-|__| (CID-10)

A6:Data do diagnóstico (dd/mm/aaaa): |__|__|__|__|__|__|__|__|

INFORMAÇÕES GERAIS
B1 Data do preenchimento da entrevista (Dia/mês/ano)
|__|__|-|__|__|-__|__|

B2: Qual é a sua idade (anos completos)? |__|__|

B3:Data de nascimento(Dia/mês/ano) |__|__|-|__|__|-|__|__|

B4:Raça: Como a Sra se considera?
(1) Branca (2) Mulata (3) Negra (4) Índia (5) Oriental (6) Outra _____
|__|

B5 Qual a cidade/estado onde a Sra mora?_____ |__|__|__|__|-|__|__|

B6 Em que cidade/estado a Sra nasceu? _____ |__|__|__|__|-|__|__|

B7 Por favor, indique abaixo quanto anos a Sra estudou seguindo a seguinte orientação
a) Menos que o primário completo, assinale **3**
b) Primário completo ou até a quarta série do fundamental, assinale **4**
c) Se vc parou antes da oitava série do fundamental (ou da quarta do antigo ginásio), assinale **5** se parou na quinta série, **6** se parou na sexta e **7** se parou na oitava série
d) Fundamental completo ou antigo ginásio completo, assinale 8
e) Segundo grau incompleto (antigo colegial), assinale 9 se parou na primeira série, 10 se parou na segunda série
f) Segundo grau completo, assinale 10
g) superior, assinale quantos anos completos a Sra tenha realizado

B8 Caso tenha curso superior completo, responda sobre curso pós-graduados de maior importância realizados. (Se resposta não, ir para questão C1)
(1) especialização (2) mestrado (3) doutorado (4) pós-doutorado |__|

HISTÓRIA PREGRESSA

C1- Pressão alta
(1) sim (2) não (3) não sabe
|__|
C2- Diabetes
(1) sim (2) não (3) não sabe
|__|
C3- Colesterol alto
(1) sim (2) não (3) não sabe
|__|
C4- Angina do peito
(1) sim (2) não (3) não sabe
|__|

C5 Infarto do Miocárdio
(1) sim (2) não (3) não sabe
|__|

C6 Em caso de ter respondido sim, a Sra se lembra do mês e ano?
|__|__||__|__|__|__|

C7 Derrame ou Acidente Vascular Cerebral
(1) sim (2) não (3) não sabe
|__|

C8 Em caso de ter respondido sim, a Sra se lembra do mês e ano?
|__|__||__|__|__|__|

C9 Algum tipo de câncer
(1) sim (2) não (3) não sabe
|__|

C10 Qual_____
|__|__|__|-|__| (CID-10)

PRESSÃO ALTA

Caso a Sra tenha respondido em algum momento que teve diagnóstico de pressão alta (hipertensão) responda as questões iniciadas em E.

E1. Há quanto tempo em anos sabe que tem pressão alta? Se menos que um ano, assinale **1** |__|__|

E2 A Sra saberia dizer quantas vezes mede a pressão arterial
(1) no mínimo uma vez por semana (2) uma vez por mês (3) menos do que uma vez por mês |__|

E3 Qual o tratamento que está realizando ou realizou para diminuir a pressão arterial?
(1) só dieta (2) só dieta e exercícios (3) só remédios (4) dieta e remédios
|__|

E4 Qual está sendo há pelo menos seis meses o remédio para a pressão arterial que está tomando? _____ |__|__|

DIABETES

Caso a Sra tenha respondido em algum momento que teve diagnóstico de diabetes, responda as questões iniciadas em F.

F1. Há quanto tempo em anos sabe que tem diabetes? Se menos que um ano, assinale **01** |__|__|

F2 A Sra costuma controla o diabetes
(1) em casa com fita na urina (2) em casa com gota de sangue (3) somente

com exame de laboratório

F3- Caso a Sra controla o diabetes em casa, gostaria de saber quantas vezes costuma fazer
(1) ao menos uma vez por dia (2) duas ou três vezes por semana (3) uma vez por semana (4) menos de que uma vez por semana |__|

F4 Qual o tratamento que está realizando ou realizou para controlar o diabetes?
(2) só dieta (2) só dieta e exercícios (3) só remédios (4) dieta e remédios
|__|

F5 Está em uso de insulina
(1)sim (2) não |__|

F6- Há quantos anos (se menos do que um ano, assinale 1) |__|__|

F7- Qual está sendo o comprimido para o diabetes?
(1) Diabinese
(2) Daonil, Minidiab
(3) Glucofage, Metformina
|__|

COLESTEROL ALTO

Caso a Sra tenha respondido em algum momento que teve diagnóstico de colesterol alto, responda as questões iniciadas em **F**

F1. Há quanto tempo em anos sabe que tem colesterol alto? Se menos que um ano, assinale **01** |__|__|

F2 A Sra saberia dizer quantas vezes mede o colesterol
(1) no mínimo uma vez ano (2) uma vez a cada dois anos (3) menos do que uma vez a cada dois anos |__|

F3 Qual o tratamento que está realizando ou realizou para reduzir o colesterol?
(1) só dieta (2) só dieta e exercícios (3) só remédios (4) dieta e remédios
|__|

F4 Qual está sendo o comprimido para o colesterol?
(1) lovastatina (todos os nomes comerciais)
(2) atorvastatina (idem)
(3) sinvastatina (idem)
(4) pravastatina (idem)
(5) fibratos (idem)
|__|

OBESIDADE

G1 A Sra se considera obesa no momento?
(1) sim (2) não |__|

G2 A Sra já realizou algum tipo de dieta para emagrecer?
(1) sim (2) não |__|

G3 Qual seria o peso que a Sra considera que seria o normal? |__|__|

HISTÓRIA DE TABAGISMO

H1 A Sra fuma ou já fumou em média 1 cigarro, charuto ou cachimbo, diariamente, pelo menos por 1 ano?
(1) sim, ainda fuma (2) nunca fumou (3) somente no passado |__|

(Se **parou de fumar** há menos de 12 meses assinalar 1; se **nunca fumou**, siga para E1)

Gostaríamos que a Sra descrevesse os períodos de sua vida em que fumou cigarro, charuto ou cachimbo, as quantidades que fumou e outros detalhes. Por favor, tente lembrar as mudanças mais importantes quanto à quantidade e tipo de tabaco (cigarro, charuto ou cachimbo). Ignore as mudanças que ocorreram por períodos curtos (menos de 1 ano).

H2 Que tipo de tabaco a Sra fuma ou já fumou?

Tipo de tabaco (a)	Idade de início	Idade que parou	No por dia
|__|	|__|__|	|__|__|	|__|__|
|__|	|__|__|	|__|__|	|__|__|
|__|	|__|__|	|__|__|	|__|__|
|__|	|__|__|	|__|__|	|__|__|
|__|	|__|__|	|__|__|	|__|__|
|__|	|__|__|	|__|__|	|__|__|
|__|	|__|__|	|__|__|	|__|__|
|__|	|__|__|	|__|__|	|__|__|
|__|	|__|__|	|__|__|	|__|__|

Tipo de tabaco: (1) cigarro (2) charuto (3) cachimbo

HÁBITOS DE BEBIDA: IMPORTANTE LEMBRE-SE QUE ESSA INFORMAÇÃO É CONFIDENCIAL E NÃO PODERÁ SER ASSOCIADA A SUA IDENTIFICAÇÃO FUNCIONAL.

I1 A Sra já bebeu bebidas de álcool pelo menos 1 vez por mês?
(1) sim, ainda bebe (2) nunca (3) só no passado |__|

Se parou nos últimos 12 meses assinalar (1)
Se **nunca**, encerre o bloco do questionário geral.

I2 Quando a Sra costuma beber (ou bebia)?
(1) nas refeições (2) entre as refeições (3) ambos |__|

Descreva os períodos de sua vida durante os quais a Sra tomou bebidas alcoólicas. Por favor, tente resumir as mudanças mais importantes em sua vida em relação à quantidade e tipo de bebida. Ignore quaisquer mudanças ocorridas durante curtos períodos de tempo (menos de 1 ano), ou bebidas consumidas ocasionalmente.

Unidade (a)

(1) copo pequeno - 50 mL
(2) copo médio - 100 mL
(3) copo grande - 250 mL
(4) ½ ou garrafa pequena ou lata - 330 mL
(5) garrafa 700-750 mL
(6) garrafa 1 litro

Por (b)

(1) dia
(2) semana
(3) mês

I3	Cerveja	Idade de início	Idade que parou	Unidade (a)	Unidades consumidas	Por (b)
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|

I4	Vinho	Idade de início	Idade que parou	Unidade (a)	Unidades consumidas	Por (b)
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|

I5	Destilado (cachaça, uísque,	Idade de início	Idade que parou	Unidade (a)	Unidades consumidas	Por (b)

	vodca, licor)					
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|
	|__|	|__|__|	|__|__|	|__|	|__|__|	|__|

ATIVIDADE FÍSICA

J1 A Sra pratica algum esporte (futebol, vôlei, basquete, natação, tênis) com regularidade, isto é ao menos uma vez por semana?
(1)sim (2) não |__|

J2 A Sra costuma caminhar com qual freqüência?
(1) todo dia (2) duas a três vezes por semana (3) uma vez por semana (4) menos do que uma vez por semana |__|

Anexo D: Rose Angina Questionnaire (traduzido por Lotufo em 1986)

K1 Teve alguma vez na vida dor, incômodo, peso, opressão, mal estar ou aperto no peito? Caso responda não, passe para o próximo bloco.
(1) Sim (2) não |__|

K2 Sente esta dor quando sobe ladeira ou caminha depressa?
(2) Sim (3)
(3) não
|__|

K3 Sente esta dor quando anda normalmente no plano?
(4) sim
(5) não
|__|

K4 Que faz se a dor ou o incômodo aparece ao andar?
(1) para ou continua mais devagar
(2) continua no mesmo passo
(3) uma das anteriores e ainda toma algum tipo de remédio
|__|

K5 Se pára, o que acontece?
(1) a dor alivia
(2) a dor não alivia
|__|

K6 Em quanto tempo alivia?
(1) 10 minutos ou menos
(2) mais de 10 minutos
|__|

Onde sente esta dor ou incômodo?
K7 Região esternal
(1)sim
(2) não
|__|

K8 Região anterior esquerda do tórax
(1) sim
(2) não
|__|

K9 Notou esta dor em outra parte do corpo?
(1) sim

(2) não
|__|

K10 Teve alguma vez uma dor forte na parte da frente do peito que durou meia hora ou mais?
(1) sim
(2) não
|__|

K11 Consultou algum médico por causa desta dor?
(1) sim
(2) não
|__|

Anexo E: Self-Report Questionnaire – SRQ-20

O(A) SR(A). PODERIA POR FAVOR RESPONDER ÀS SEGUINTES PERGUNTAS A RESPEITO DA SUA SAÚDE:

01- Tem dores de cabeça freqüentes?.	1- Sim	2- Não	
02- Tem falta de apetite?.	1- Sim	2- Não	
03- Dorme mal?	1- Sim	2- Não	
04- Assusta-se com facilidade?	1- Sim	2- Não	
05- Tem tremores de mão?	1- Sim	2- Não	
06- Sente-se nervoso(a), tenso(a) ou preocupado(a)	1- Sim	2- Não	
07- Tem má digestão?	1- Sim	2- Não	
08- Tem dificuldade de pensar com clareza?	1- Sim	2- Não	
09- Tem se sentido triste ultimamente?	1- Sim	2- Não	
10- Tem chorado mais do que de costume?	1- Sim	2- Não	
11- Encontra dificuldades para realizar com satisfação suas atividades diárias?	1- Sim	2- Não	
12- Tem dificuldades para tomar decisões?	1- Sim	2- Não	
13- Tem dificuldades no serviço (seu trabalho é penoso, causa sofrimento)?	1- Sim	2- Não	
14- É incapaz de desempenhar um papel útil em sua vida?	1- Sim	2- Não	
15- Tem perdido o interesse pelas coisas?	1- Sim	2- Não	
16-Você se sente uma pessoa inútil, sem préstimo?	1- Sim	2- Não	
17-Tem tido idéias de acabar com a vida	1- Sim	2- Não	
18- Sente-se cansado(a) o tempo todo?	1- Sim	2- Não	
19- Tem sensações desagradáveis no estômago?	1- Sim	2- Não	
20- Você se cansa com facilidade?	1- Sim	2- Não	

A - Total de sim |___||___|

Anexo F: Short Form Health Survey – SF-36 (Versão Brasileira do questionário SF-36)

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

Esta questão não entra no cálculo de escore!

2. Comparada a um ano atrás, como classificaria sua saúde em geral agora?

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a Mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você teria dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

Atividades	Sim Dificulta muito	Sim Dificulta um pouco	Não, Não dificulta de modo algum
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 Quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular como conseqüência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho outras atividades (p.ex).: necessitou de um esforço extra)	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como conseqüência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito Grave
1	2	3	4	5	6

8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu como seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora de casa e dentro de casa)

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9. Estas questões são sobre, como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxima da maneira como você se sente em relação às últimas 4 semanas.

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentindo uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, festas, etc).

Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

9. Referências

1. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clarck F et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1977;7:481-93.

2. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43:55-68.

3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000;160:526-34.

4. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:489-99.

5. Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 1999;51:361-7.

6. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:561-6.

7. Furlanetto TW, Premaor MO, Caramori ML, Frantz BC, Patta GZ, Tatto E et al. Post-partum thyroditis in South Brazil presenting as thyrotoxicosis: prevalence and risk factors. J Endocrinol Invest. 2000;23:496-501.

8. Barca MF, Knobel M, Tomimori E, Cardia MS, Medeiros-Neto G. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in São Paulo, Brazil. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;53:21-31.

9. Corrêa Filho HR, Vieira JB, Silva YS, Coelho GE, Cavalcante FA, Pereira MP. Endemic goiter prevalence survey in Brazilian schoolchildren 6 to 14 years old, 1994-1996. Rev Panam Salud Publica. 2002;12: 317-26.

10. Lisboa HR, Gross JL. Ultrasonographic determination of goiter prevalence in southern Brazilian schoolchildren. Braz J Med Biol Res. 2002;35:1147-52.

11. Rossi A, Tomimori E, Camargo R, Medeiros-Neto G. Determination of thyroid volume by sonography in healthy Brazilian schoolchildren. J Clin Ultrasound. 2002;30:226-31.

12. Alves ML, Maciel RM, Kunii I, Iazigi N. Correlation between urinary levels and TSH of umbilical cord from newborns of the University Hospital at the School Medicine from Ribeirão Preto, São Paulo. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2005;494:516-20.

13. da Silva Kotze LM, Nisihara RM, da Rosa Utiyama SR, Piovezan GC, Kotze LR. Thyroid disorders in Brazilian patients with celiac disease. J Clin Gastroenterol. 2006;40: 33-6.

14. Rays J, Wajngarten M, Gebara OC, Nussbacher A, Telles RM, Pierri H, Rosano G, Serro-Azul JB. Long-term prognostic value of triiodothyronine concentration in elderly patients with heart failure. Am J Geriatr Cardiol. 2003;12: 293-7.

15. Schaan BD, Cunha CP, Francisconi A, Zottis B, Brum G, Bruch RS, Gus M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in a tertiary center in south Brazil. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005;49: 916-22.

16. Bisi H, Fernandes VS, de Camargo RY, Koch L, Abdo AH, de Brito T. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. Cancer. 1989;64:1888-93.

17. Bisi H, Fernandes VS, de Camargo RY, Longatto Filho A, Ruggeri GB, Abdo AH. Neoplastic and non-neoplastic thyroid lesion in surgical material: historical review of five decades in São Paulo, Brazil. Tumori. 1995; 81:63-6.

18. de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian authopsy and surgical series. Endocr Pathol. 2006;17:165-73.

19. Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of incidental thyroid disorder in a relatively low iodine intake area. Thyroid 1995;5: 273-6.

20. Mendonça SC, Jorge PT, Diniz AL. Prevalência de bócio e nódulos tireoidianos detectados por meio de ultra-som em população com mais de 50 anos. Arq Bras Endocrinol Metab. 2000;44: 488-92.

21. Furlanetto TW, Peccin S, de O Schneider MA, dos S Zimmer A, dos Reis PS, Genro SK, et al. Prevalence of thyroid nodules in 40 years-old or old women. Rev Assoc Med Bras. 2000;46: 331-4.

22. Tomimori EK, Bisi H, Medeiros-Neto G, Camargo RY. Avaliação ultra-sonográfica dos nódulos tireóideos: comparação com exame citológico e histopatológico. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48:105-13.

23. Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in Sao Paulo, Brazil. Clinics. 2006;61:307-12.

24. Sichieri R, Baima J, Marante T, de Vasconcellos MT, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66:803-7.

25. Boyages SC, Bloot AM, Maberly GF, Eastman CJ, Mu L, Qidong Q et al. Thyroid autoimmunity in endemic goitre caused by excessive iodine intake. Clin Endocrinol. 1989;31:453-65.

26. Kabelitz M, Liesenkötter KP, Stach B, Willgerodt H, Stäblein W, Singendonk W et al. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. Eur J Endocrinol. 2003;148:301-7.

27. Weetman AP. Celular immune responses in autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol. 2004;61:405-13.

28. Knobel M, Barca MF, Pedrinola F, Medeiros-Neto G. Prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies in autoimmune and non-autoimmune thyroid disorders in a relatively low-iodine environment. J Endocrinol Invest. 1994;17:837-42.

29. O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, Leedman PJ, Chew GT, Knuiman M, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study. Clin Endocrinol. 2006;64:97-104.

30. Sawin CT, Castelli WP, Herschman JM, McNamara P, Bacharat P. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham Study. Arch Intern Med. 1985;145:1386-8.

31. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belnager AJ, Errol B, Bacharat P, Wilson PWF, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrothropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. NEJM 1994; 331:1249-52.

32. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on heart. Ann Intern Med. 2002;137:904-14.

33. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med. 2000;132:270-8.

34. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerb EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglycerides and predicts cardiovascular disease in males before 50 years. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;61:232-8.

35. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M et al. Risk for ischemic heart disease an all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:3365-70.

36. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyritropin result: a 10-year cohort study. Lancet. 2001;358:861-5.

37. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico elder health survey. Thyroid. 2003;13:595-600.

38. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM Danese MD, Kuller LH, Burke GI et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA. 2006:295:1033-41.

39. Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N. Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints – the Suita Study. Circ J. 2007;71:191-5.

40. Walsh JP, Bremmer AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. Arch Intern Med. 2005;165:2467-72.

41. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, Parle JV. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? Ann Intern Med. 2006;145:573-81.

42. Rodondi N, Drahomir A, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Am J Med. 2006;119:541-51.

43. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. Thyroid. 2002;12:725-31.

44. Naik KS, Bury RF. Imaging the thyroid. Clin Radiol. 1998;53:630-9.

45. Gutekunst R, Hafermann W, Mansky T, Scriba PC. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. Acta Endocrinol (Copenh). 1989;121:129-35.

46. Nordmeyer JP, Shafeh TA, Heckmann C. Thyroid ultra-sonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. Acta Endocrinologica (Copenh). 1990;122:391-5.

47. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72:209-13.

48. Vitti P, Lampis M, Piga M, Loviselli A, Brogioni S, Rago T et al. Diagnostic usefulness of thyroid ultrasonography in atrophic thyroiditis. J Clin Ultrasound. 1994;22:375-9.

49. Pedersen MO, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmmune thyroid disease. Thyroid. 2000;10:251-9.

50. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Pedersen IB, Rasmussen LB et al. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. Eur J Endocrinol. 2006;155:547-52.

51. Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently health subjects. J Endocrinol Invest. 2001;24:763-9.

52. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. Radiology. 2000;215:801-6.

53. Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. Thyroid. 2001;11:457-69.

54. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. N Engl J Med. 2006;354:2783-93.

55. Yang F, Teng W, Shan Z, Guan H, Li Y, Jin Y et al. Epidemiological survey on the relationship between different iodine intakes and the prevalence of hyperthyroidism. Eur J Endocrinol. 2002;146:613-8.

56. Medeiros-Neto G. Cento e oitenta anos de bócio endêmico no Brasil. Arq Bras Endocrinol Metab. 1982;26:120-8.

57. Pellon AB, Silva W, Borges P, Gualberto V. Áreas bocígenas do Brasil [Ministério da Saúde] Rio de Janeiro, Brasil; 1956.

58. Gandra YR. Contribuição para o estudo do bócio endêmico no estado de São Paulo [tese professor-catedrático]. São Paulo: Faculdade de Higiene e Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1964.

59. Gandra YR. O bócio endêmico no estado de São Paulo. Arq Fac Hig S Paulo. 1966;20:167-81.

60. Medeiros Filho A. Bócio endêmico: levantamento de sua prevalência em todo o território brasileiro, por micro-regiões homogêneas. Rev Bras Mal D Trop 1976; 28: 226-230.

61. Freire-Maia DV, Freire-Maia A. Epidemiologia do bócio endêmico. Rev Ass Med Bras. 1982;28:59-62.

62. Programa nacional de controle dos distúrbios por deficiência de iodo (PNCDDI-MS). Combate à deficiência de iodo no Brasil. Disponível em http://www.lats.org/idd/IODO.asp. Último acesso em 05/10/2007

63. Pretell EA. Thyromobil project in Latin America; Report of the study in Brazil. Relatório apresentado ao Ministério da Saúde. Brasília, DF, 2000.

64. Organização Mundial da Saúde. 5th Report on the World Nutrition Situation. Nutrition for improved development outcomes. Anexo 7: Prevalence of iodine deficiency p. 91, 2004

65. Programa nacional garante qualidade do sal consumido no país. Informes técnicos institucionais. Rev Saúde Pública 2004; 38(4): 611-2.

66. Luepker RV, Evans A, McKeigue P, Srinath Reddy K. Cardiovascular Survey methods. Third Edition. World Health Organization, Geneva, 2004.

67. Mari J, Willians PA. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of São Paulo. Brit J Psychiatry. 1986;148:23-6.

68. Harding TW, Arango MV, Baltazar J, et al. Mental disorders in primary health care: a study of their frequency and diagnosis in four developing countries. Psychological Medicine. 1980;10:231-41.

69. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30:473-83.

70. WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series 1995.

71. Lean M, Han T, Morrison C. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. BMJ. 1995;311:158-61.

72. Olmos, RD. Hipertensão arterial sistêmica. In: Benseñor I.M., Atta J.A., Martins M.A., editors. Semiologia clínica. São Paulo: Sarvier, 2002: 30-35.

73. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Grenn LA, Izzo JL Jr et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289:2560-72.

74. Friedewald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499-502.

75. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97.

76. Castro J. In: Geografia da fome: dilema brasileiro pão ou aço. Ed. Castro J. 19ª edição. Editora Civilização Brasileira, Rio de Janeiro, 2006. p. 31

77. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Position paper. Diabetes Care. 2006;29(Suppl 1):545-8.

78. Chammas MC, Saito OC, e Cerri GG. In: Ultra-sonografia de pequenas partes. Ed.: Cerri G.; Editora Revinter, Rio de Janeiro 2004: p.75

79. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. Arch Intern Med. 1996;156:2165-72.

80. Tan GH, Gharib H, Reading C. Solitary thyroid nodule: comparison between palpation and ultrasonography. Arch Intern Med. 1995;155:2418-23.

81. Kim EK. Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. AJR Am J Roentgenol. 2002;178:687-91.

82 Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30:361-400.

83 Yokozawa T, Miyauchi A, Kuma K, Sugawara M. Accurate and simple method of diagnosing thyroid nodules the modified technique of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. Thyroid. 1995;5:141-5.

84. Carroll AB. Asymptomatic thyroid nodules: Incidental sonographic detection. AJR Am J Roentgenol. 1982;138:499-501.

85. Stark DD, Clark DH, Gretchen A, Goodina W, Moss AA. High-resolution ultrasonographic and computed tomography of thyroid lesions in patients with hyperparathyroidism. Surgery. 1984; 94: 863-8.

86. Katz JF, Kane RA, Reyes J, Clarke MP, Hill TC. Thyroid nodules: sonographic pathologic correlation. Radiology. 1984;151: 741-5.

87. Woestyn J, Afschrift M, Schelstraete K, Vermeulen A. Demonstration of nodules in the normal thyroid by echography. Br J Radiol. 1985;58:1179-82.

88. Horlocker TT, Hay EJ, James ME, Keading CC, Charboneau WJ. Prevalence of incidental nodular thyroid disease detected during high resolution parathyroid ultrasonographic. In Medeiros-Neto GA, Gaitan E (eds) Frontiers in Thyroidology, Vol. 2, Plenum Press, New York, p.1309.

89. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisari L. Thyroid gland: US screening in middle-aged women with no previous thyroid disease. Radiology. 1989;173:507-10.

90. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. Arch Intern Med. 1994;154: 1838-40.

91. Bartolotta TV, Midiri M, Runza G, Galia M, Taibbi A, Damiani L et al. Incidentally discovered thyroid nodules: incidence, and greyscale and colour Doppler pattern in an adult population screened by real-time compound spatial sonography. Radiol Med (Torino). 2006;111:989-98.

92. Namba H, Yamashita S, Kimura H, Yokoyama N, Usa T, Otsuru A et al. Evidence of thyroid volume increase in normal subjects receiving excess iodide. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76:605-8.

93. Miyakawa M, Tsushima T, Onoda N, Etoh M, Isozaki O, Arai M et al. Thyroid ultrasonography related to clinical and laboratory findings in patients with silent thyroiditis. J Endocrinol Invest. 1992;15:289-95.

94. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Carlé A, Laurberg P, Pedersen IB et al. Effect of a mandatory iodization program on thyroid gland volume based on individuals' age, gender, and preceding severity of dietary iodine deficiency: a prospective, population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:1397-1401.

95. Hegedüs L. The thyroid nodule. N Engl J Med 2004;351:1764-71.

96. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2006;16:109-42.

97. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazone Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract. 2006;12:63-102.

98. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Rosário PW et al. Nódulos de tireóide e câncer diferenciado de tireóide: consenso brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51:867-93.

99. Tomimori EK, Bisi H, Medeiros-Neto G, de Camargo RY. Avaliação ultra-sonográfica dos nódulos tireoidianos: comparação com exame citológico e histopatológico. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48:105-13.

100. Camargo RY, Tomimori EK, Knobel M, Medeiros-Neto G. Preoperative assessment of thyroid nodules: role of ultrasonography and fine needle aspiration biopsy followed by cytology. Clinics. 2007;62:411-8.

101. Lin JD, Huang BY, Weng HF, Jeng LB, Hsueh C. Thyroid ultrasonography with fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of thyroid cancer. J Clin Ultrasound. 1997;25:111-8.

102. Duarte GC, Tomimori EK, Boriolli RA, Ferreira JE, Catarino RM, Camargo RY, Medeiros-Neto G. Avaliação ultra-sonográfica da tireóide e determinação da iodúria em escolares de diferentes regiões do Estado de São Paulo. Arq Bras Endocrinol metab. 2004;48:842-8.

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo