

Disfunção tireoidiana e sua associação com anticorpos não órgão específico (NOSAs) em portadores de hepatite C

Thyroid dysfunction and its association with non-organ-specific antibodies (NOSAs) in hepatitis C carriers

Luís Jesuíno de Oliveira Andrade^{1*}; Augusto Cesar Ferreira Lins²; Raymundo Paraná³

¹Professor Adjunto de Endocrinologia da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, Bahia. Médico Endocrinologista do Hospital Calixto Midlej Filho da Santa Casa de Itabuna, Bahia; ²Professor Assistente de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, Bahia. Médico Gastroenterologista. Hospital Calixto Midlej Filho da Santa Casa de Itabuna, Bahia; ³Professor Associado de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.

Resumo

Introdução: As manifestações extra-hepáticas são bem conhecidas no curso das hepatites virais agudas ou crônicas. Na hepatite C crônica (HCV) destacam-se, dentre muitas delas, as disfunções tireoidianas (DT), que podem ser decorrentes de fenômenos imunológicos como a ocorrência de autoanticorpos não órgão específicos (NOSAs). **Objetivo:** Avaliar a associação entre DT e NOSAs em pacientes com HCV antes e durante o tratamento com interferon (PEG-IFN) e ribavirina (RBV). **Metodologia:** Estudo de coorte prospectivo. No período de dois anos, no Ambulatório de Hepatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, foram estudados prospectivamente 65 pacientes com HCV candidatos à terapia com PEG-IFN e RBV, avaliando-se a função tireoidiana, através da dosagem da tiroxina livre (T4L) e do hormônio estimulante da tireóide (TSH) e seu perfil de autoimunidade por meio da titulação do anticorpo antiperoxidase (TPO-Ab) antes (S0) e nas semanas 12 (S12) e 24 (S24) de tratamento, correlacionando sua associação com o painel de NOSAs. O painel de NOSAs constou da avaliação do anticorpo antinuclear (ANA), anticorpo anti-músculo liso (SMA), anticorpo antimitocondrial (AMA), anticorpo anti-neutrófilo-citoplasmático (ANCA) e anticorpo microssomal anti-fígado/rim (LKM1). **Resultados:** A idade média dos pacientes (38 mulheres e 27 homens) foi $49,61 \pm 11,83$ anos (22-66 anos). Dos 65 pacientes, 7 (10,76%) apresentavam alterações tireoidianas em S0, 11 pacientes (16,92%) em S12 e 18 pacientes (27,69%) em S24. A avaliação do painel de NOSAs apresentou os seguintes resultados: SMA positivo em 22 indivíduos (33,8%), ANA positivo em 8 (12,3%), ANCA positivo em 6 (9,6%), ACA positivo em 5 pacientes (7,7%) e LKM1 positivo em 1 paciente (1,5%). A positividade de SMA apresentou o maior risco relativo (3,91) de desenvolvimento de DT ao final de M6. **Conclusão:** Os NOSAs apresentam frequência importante em HCV, estando associada à DT, demonstrando assim que a função tireoidiana e seu perfil de autoimunidade devem ser avaliados em pacientes com HCV.

Palavras-chaves: Hepatite C. Disfunção Glândula tireoide. NOSAs.

Abstract

Introduction: The extra-hepatic manifestations are well known in the course of acute or chronic viral hepatitis. In chronic hepatitis C (HCV) stands out among the thyroid dysfunction (TD), which may be due to immunological phenomena as the occurrence of autoantibodies not specific organ (NOSAs). **Objective:** To evaluate the association between DT and NOSAs in patients with HCV before and during treatment with interferon (PEG-IFN) and ribavirin (RBV). **Methodology:** Study design: prospective cohort study. In a period of 2 years on outpatient Hepatology at the Medical School of the Federal University of Bahia Sixty-five patients with HCV candidates for therapy with PEG-IFN and RBV were studied prospectively, evaluating the thyroid function and autoimmunity profile before (W0) and at weeks 12 (W12) and 24 (W24) treatment, correlating their association with the NOSAs panel. The NOSAs panel consisted evaluation of anti-nuclear antibody (ANA), antibody anti-smooth muscle (SMA), anti-mitochondrial antibody (AMA), anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), and microsomal antibody anti-liver/kidney (LKM1). **Results:** The mean age of the patients (38 women and 27 men) was 49.61 ± 11.83 years (22-66 years). Of the 65 patients, 7 (10.76%) had thyroid changes in W0, 11 patients (16.92%) in W12M3 and 18 patients (27.69%) for W24. The evaluation of NOSAs panel showed the following results: positive SMA in 22 patients (33.8%), positive ANA in 8 (12.3%), positive ANCA in 6 (9.6%), positive ACA in 5 patients (7.7%) and positive LKM1 in 1 patient (1.5%). The positivity SMA showed the highest relative risk (3.91) of developing TD at the end of M6. **Conclusion:** The NOSAs present an important frequency in HCV and is associated with DT, demonstrating that thyroid function and autoimmunity profile should be evaluated in patients with HCV.

Keywords: Hepatitis C. Thyroid gland. NOSAs.

Correspondente / Corresponding: *Luís Jesuíno de Oliveira Andrade Rua Nações Unidas, 511 – Centro. Itabuna – Bahia – Brasil. CEP: 45.613-832 E-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

As manifestações extra-hepáticas têm sido bem descritas em pacientes com hepatites virais agudas ou

crônicas¹. Os pacientes com hepatite viral crônica têm geralmente manifestações imunológicas incluindo auto-anticorpos circulantes e desordens autoimunes, a exemplo da disfunção autoimune tireoidiana². A inter-relação entre a infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) e o sistema imune do portador tem sido observada clinicamente com frequência e confirmada através da presença de autoanticorpos³.

Tem sido relatado que aproximadamente 5% dos portadores de hepatite C crônica (HCV), principalmente mulheres, têm história prévia de doença tireoidiana associada com autoanticorpos ou estão em uso de hormônio tireoidiano⁴. Nos últimos anos, a associação entre HCV e desordens imunológicas, assim como a ocorrência de autoanticorpos não órgão específicos (NOSAs) nesses pacientes tem sido estudada⁵.

Estudos mostram diferentes prevalências de NOSAs relacionado com a HCV, incluindo os anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos anti-músculo liso (SMA), anticorpos antimitocondrial (AMA), anticorpos anti-neutrófilo citoplasmático (ANCA), e fígado/rim anticorpos antimicrosossomais tipo 1 (LKM1). As diferentes abordagens metodológicas podem explicar as divergências dos estudos⁵.

No Brasil poucos estudos têm sido desenvolvidos relacionando a disfunção tireoidiana (DT) em indivíduos com HCV. A proposta deste estudo foi investigar associação entre DT e NOSAs em portadores de HCV.

METODOLOGIA

População de referência

Indivíduos portadores do VHC com HCV, atendidos no ambulatório de Hepatologia do Hospital Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, por um período de dois anos.

Desenho do estudo

Estudo prospectivo de coorte.

Amostra e técnica de amostragem

Sessenta e cinco indivíduos portadores de HCV, do gênero masculino e feminino, com idades variadas, candidatos à terapia antiviral com Interferon- α peguillado (PEG-IFN- α) e ribavirina (RBV), foram selecionados de acordo com critérios pré-estabelecidos para inclusão e exclusão no estudo.

Foram excluídos do estudo aqueles indivíduos que referiram tireopatia prévia evidenciada por tireoidectomia, tratamento com iodo radioativo ou em uso de hormônio tireoidiano antes da terapia antiviral. Foram também excluídos pacientes em uso de drogas que interfere na função tireoidiana (amiodarona, iodo ou lítio), renais crônicos tratados com hemodiálise, transplantados de órgãos e/ou tecidos, diabéticos tipo 1, portadores de doenças autoimune e de imunodeficiências.

Foram incluídos no presente estudo indivíduos portadores de HCV, confirmados sorologicamente para esta infecção através da demonstração de anticorpos para epítomos de proteínas estruturais e não estruturais do vírus por imunoenaios de 3ª geração (*Abbott Laboratories, USA*) e de ácido ribonucleico viral (*Amplicor-Roche, USA*), e através de laudos de biópsia hepática com os critérios METAVIR que aceitaram voluntariamente participar da pesquisa, após assinatura do termo de consentimento livre e informado, previamente aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP-UESC 166/08, parecer nº 326).

Determinações Laboratoriais

A avaliação da função tireoidiana foi realizada via a determinação do hormônio estimulante da tireoide (TSH) e da tiroxina livre (T4 livre), que foram mensurados por ensaios imunoenzimáticos (*Baxter Diagnostics Inc., Deerfield, EUA* – sistema automatizado ACS-180®), com sensibilidade funcional média de 0,05 μ UI/mL e 0,4ng/dL respectivamente. Os coeficientes de variação intra e inter-ensaio são de 5,3% e 5,0% para o TSH e de 6,0% e 7,0% para o T4 livre. Os valores referenciais normais para o TSH foram de 0,35 a 5,5 μ UI/mL e para o T4 livre foram de 0,58 a 1,64 ng/dL respectivamente.

Os anticorpos antiperoxidase (anti-TPO) foram quantificados pelo método de imunoenensaio de eletroquimioluminescência (DYNOfest anti-TPO, BRAHMS Diagnostica®, Berlin, Alemanha) com limite de sensibilidade > 0 UI/ml. O coeficiente de variação foi de 7,2% e 12,2%, com valor de referência normal até 40 UI/mL.

A pesquisa de autoanticorpos não órgão específico (NOSAs) foi realizada pelos métodos ELISA, Imunofluorescência Indireta e Aglutinação Indireta. A análise dos autoanticorpos foi realizada por meio de kits comerciais QUANTA Lite IgG ELISA™ (*INOVA Diagnostics, Inc., USA*), com especificidade para cada anticorpo. Como ponto de corte pré-estabelecido destas reações foi usado como limite inferior 20 IU/mL de anticorpos.

A função tireoidiana e o perfil de autoimunidade foram avaliados antes (S0) e nas semanas 12 (S12) e 24 (S24) de tratamento. A avaliação do painel de NOSAs foi realizada apenas em S0.

Análise estatística

Após a revisão e seleção das variáveis transferiu-se o banco de dados para o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA, Release 16.0.2, 2008), para realização dos cálculos estatísticos.

Para considerar uma variável com distribuição normal, foram analisados os seguintes parâmetros: média, mediana, moda, desvio padrão, simetria e achatamento da curva, histograma, Q-Q plots e teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade.

Os resultados das variáveis contínuas foram apresentados sob a forma de mediana e média \pm desvio padrão acrescido da variação mínima à máxima.

Para estudar as correlações entre as variáveis avaliadas foram aplicados os testes de correlação de Pearson ou Spermán conforme a distribuição da variável em questão. Foi realizada a comparação entre pacientes com e sem DT, calculando-se o risco relativo para NOSAs associados ao desenvolvimento de alterações tireoidianas.

Todos os testes foram bicaudais e só aplicados após verificação das premissas para sua utilização. Consideraram-se como estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$.

Considerações éticas

O estudo seguiu a orientação da declaração de Helsinki de 1964, revisada em 2008, assim como a resolução 196/96 sobre pesquisas envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde, e os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e informado.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC – Ilhéus – Bahia), sob o documento de número 166/08, parecer nº 326.

RESULTADOS

Características da amostra estudada

Participaram desta pesquisa 65 indivíduos portadores de HCV, sem história clínica prévia de doença tireoidiana, atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Ambulatório Magalhães Neto do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

A idade dos pacientes à época da avaliação inicial variou de 22 a 66 anos ($49,6 \pm 11,8$), com mediana de 52,0 anos. A distribuição por gênero da população estudada incluiu 27 masculinos (41,53%) e 38 femininos (58,47%).

Análise do T4 livre (T4L) e TSH em S0

Na fase S0 verificou-se para os níveis séricos de T4L uma média de $0,96 \pm 0,23$ ng/dL, com mediana de 0,97 ng/dL, variando de 0,31 a 1,70 ng/dL. Dos 65 pacientes estudados, 1 (1,54%) apresentou T4L elevado e 1 (1,54%) T4L abaixo do valor referência. Os níveis séricos de TSH apresentou uma média de $2,41 \pm 5,92$ μ UI/mL, com mediana de 1,45 μ UI/mL, variando de 0,06 a 48,48 μ UI/mL (Tabela 1). Dois (3,08%) pacientes apresentaram TSH elevado e 1 (1,54%) TSH reduzido.

Dos pacientes que apresentaram alterações nos níveis hormonais, 1 (1,54%) indivíduo apresentava hipotireoidismo manifesto (T4L baixo com TSH elevado), 1 (1,54%) apresentava hipotireoidismo subclínico (T4L normal com TSH elevado) e 1 (1,54%) apresentava hipertireoidismo subclínico (T4L normal com TSH reduzido).

Análise de T4L e TSH em S12

Na S12 de tratamento verificou-se para os níveis séricos de T4L uma média de $0,95 \pm 0,17$ ng/dL, com mediana de 0,98 ng/dL, variando de 0,47 a 1,56 ng/dL. Dos 65 pacientes estudados, nenhum apresentou T4L elevado e 2 (3,08) pacientes apresentaram T4L diminuído. Os níveis séricos de TSH apresentou uma média de $2,22 \pm 1,66$ μ UI/mL, com mediana de 1,97 μ UI/mL, variando de 0,15 a 10,90 μ UI/mL (Tabela 1). Três (4,62%) pacientes apresentaram TSH elevado e 2 (3,08%) TSH reduzido.

Dos pacientes que apresentaram alterações dos hormônios tireoidiano, 4 (6,16%) pacientes apresentavam hipotireoidismo subclínico e 2 (3,08%) hipertireoidismo subclínico.

Análise de T4L e TSH em S24

Na S24 de tratamento verificou-se para os níveis séricos de T4L uma média de $0,98 \pm 0,16$ ng/dL, com mediana de 0,99 ng/dL, variando de 0,55 a 1,50 ng/dL. Dos 65 pacientes estudados, nenhum apresentou T4L elevado e 1 paciente (1,54%) apresentou T4L diminuído. Os níveis séricos de TSH apresentaram uma média de $2,49 \pm 1,43$ μ UI/mL, com mediana de 2,17 μ UI/mL, variando de 0,01 a 7,04 μ UI/mL (Tabela 1). Na população avaliada 4 pacientes (6,16%) apresentaram TSH elevado e 3 pacientes (4,62%) TSH reduzido.

Dos pacientes que apresentaram alterações nos níveis de hormônios tireoidiano, 4 (6,16%) pacientes apresentavam hipotireoidismo subclínico e 3 (4,62%) hipertireoidismo subclínico.

Tabela 1 – Análise de T4L e TSH antes e no curso do tratamento

	S0	S12	S24
T4L	$0,96 \pm 0,23$ ng/dL	$0,95 \pm 0,17$ ng/dL	$0,98 \pm 0,16$ ng/dL
TSH	$2,41 \pm 5,92$ μ UI/mL	$2,22 \pm 1,66$ μ UI/mL	$2,49 \pm 1,43$ μ UI/mL

Análise de Anticorpo antitireoperoxidase (TPO-ab) em S0

Com base nos valores de referência normal (até 40 UI/mL) para o método utilizado na avaliação de TPO-Ab, verificou-se uma positividade deste exame em 4 pacientes (6,15%), enquanto que em 61 pacientes (93,85%) encontrava-se na faixa de normalidade.

Análise de TPO-ab em S12

A análise de TPO-Ab na S12 de tratamento detectou uma positividade em 7 pacientes (10,77%), enquanto que em 58 pacientes (89,23%) encontrava-se na faixa de normalidade.

Análise de TPO-ab em S24

A análise de TPO-Ab na S24 de tratamento detectou uma positividade em 11 pacientes (16,92%), enquanto que em 54 pacientes (83,08%) encontrava-se na faixa de normalidade.

Painel de NOSAs S0

Na avaliação de NOSAs, o SMA foi detectado em 22 pacientes (33,85%), ANA em 8 (12,31%), ANCA em 6 (9,23%), ACA em 5 (7,69%) e LKM1 foi positivo em apenas 1 paciente (1,54%).

Associação entre positividade de NOSAs e alterações tireoidianas

Foi avaliado o risco relativo entre a positividade de NOSAs (ANA, SMA, ACA, LKM1 e ANCA) e o desenvolvimento de alterações tireoidianas.

Em pacientes positivos para SMA o risco de desenvolvimento de DT antes do início da terapia antiviral excede em 3,91 vezes o de um paciente negativo para esse anticorpo. Enquanto que não houve associação entre a positividade de SMA e DT na S12 e S24 da terapia antiviral. Não houve associação entre a positividade de SMA e positividade de TPO-Ab antes e no curso do tratamento antiviral.

Em pacientes com ACA positivo o risco de desenvolvimento de DT antes do início da terapia antiviral excede em 6,00 vezes o de um paciente negativo para esse anticorpo, em 3,00 vezes na S12 de tratamento e em 1,71 vez ao final da S24 de tratamento antiviral. Não houve associação entre a positividade de ACA e positividade de TPO-Ab antes e no curso do tratamento antiviral.

Não houve associação entre positividade de LKM1 e o desenvolvimento de alterações tireoidianas (DT) e distúrbio autoimune da tireoide (DAT) na amostra avaliada.

Pacientes com positividade para ANCA apresentaram risco relativo de 1,38 vez na S12 de tratamento e de 1.66 vez de apresentarem TPO-Ab positivo em relação aos pacientes negativos para ANCA. Não houve associação entre ANCA positivo e o desenvolvimento de DT.

DISCUSSÃO

Este é um estudo de coorte, realizado no Ambulatório de Hepatologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, cujo objetivo foi investigar associação entre DT, DAT e NOSAs em portadores de HCV.

O desenvolvimento de DT durante a terapia com PEG-IFN- α e RIB para HCV tem sido descrito e a frequência nesses estudos varia de 2,50% a 34,30%⁶ com uma frequência média de 6,60%⁷. Estudo revisional mais recente demonstrou que em estudos prospectivos até 15,0% dos pacientes com HCV em tratamento com IFN- α e RBV desenvolveram doença tireoidiana clínica⁸.

Tem sido sugerido que o VHC pode desencadear autoimunidade em indivíduos geneticamente predispostos⁹. Os NOSAs são comumente encontrados no soro de pacientes infectados pelo VHC. Vários estudos abordam se a presença de NOSAs em pacientes com HCV influenciam a resposta ao tratamento com PEG-IFN- α . A positividade de NOSAs em HCV se correlaciona com o elevado escore METAVIR¹⁰.

A escala METAVIR mede a necroinflamação numa escala de 0 a 3, e a fibrose numa escala de 0 a 4. A necroinflamação na escala METAVIR, A0 = corresponde a ausência de atividade, A1 = atividade leve, A2 = atividade moderada e A3 = atividade grave. A fibrose na escala METAVIR, F0 = representa uma arquitetura do fígado normal sem presença de fibrose, F1 = fibrose portal sem pontes, F2 = fibrose portal com raras pontes, F3 = numerosas pontes sem cirrose e F4 indica um quadro de cirrose. Estudo para investigação de NOSAs em pacientes que foram tratados com PEG-IFN- α e RBV observou-se que esses pacientes com positividade desses autoanticorpos apresentaram pior resposta ao tratamento¹¹. Acredita-se que o desenvolvimento de NOSAs faça parte da história natural da HCV independentemente do tratamento com PEG-IFN- α ¹².

A patogênese e o significado clínico de NOSAs em indivíduos com HCV ainda não estão claros. Dados apontam para a interação entre a região HVR1-E2 do VHC e dos linfócitos B como uma via possível para a produção de NOSAs por meio da indução de ativação das células B5.

Estudos demonstram que em pacientes com HCV a positividade de NOSAs é muito frequente¹³. A prevalência de NOSAs relacionada com HCV varia de 10-21% para ANA, 10-55% para SMA, 0-8% para AMA, 0-39% para ANCA e 0-6% para LKM1¹⁴, estando esta prevalência associada tanto à cirrose como à idade do paciente. A alta prevalência de NOSAs pode decorrer de uma estimulação antigênica ou uma ação direta do VHC sobre as células do sistema imunológico^{15,16}. Os resultados decorrentes do presente estudo são concordantes com os achados na literatura¹⁴.

A associação entre alterações tireoidianas e NOSAs em pacientes com HCV pode estar ligada à susceptibilidade genética, fatores ambientais e à própria terapia antiviral¹⁷. No presente estudo houve correlação estatisticamente significativa entre positividade de ANA em S0 e alteração dos valores de T4L em S12. Foi observada também correlação estatisticamente significativa entre ANA em S0 e TPO-Ab em S12, e entre ACA em S0 e TPO-Ab S12 e S24, respectivamente.

As alterações da função tireoidiana e seu perfil de autoimunidade são comumente exacerbadas pelo tratamento com PEG-IFN- α e RIB¹⁸. No entanto, os mecanismos de doença da tireoide induzida por essas drogas são complexos e ainda não totalmente compreendidas. A clara associação entre a DAT e o uso de PEG-IFN- α sugere que a alta concentração de IFN- α endógeno também pode estar associada à DAT. A DAT induzida por IFN- α está associado com autoanticorpos elevados e pode manifestar-se com ou sem doença clínica¹⁹. O risco relativo de desenvolver a DAT entre os portadores do HCV tratados com PEG-IFN- α e RIB descrito na literatura é de 5,8 vezes maior do que o risco de desenvolver DT²⁰. Nossos resultados mostraram uma redução do risco relativo de DT e tireoide autoimune no final da terapia antiviral M6 e NOSAs positivo, provavelmente devido à redução da carga. Não há estudos anteriores demonstrando redução do risco de

doença tireoidiana associando a redução da carga viral e NOSAs positivo.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstra que o painel de NOSAs e a avaliação da função e do perfil de autoimunidade tireoidiana em pacientes com HCV devem ser avaliados antes do início do tratamento, pois estes podem ser preditores de risco de DT e DAT no curso do tratamento com PEG-IFN- α e RIB.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há.

REFERÊNCIAS

1. KOFF, R. S. Anti-HCV screening of blood donors: the impact in Spain. *Gastroenterology*, Baltimore, v. 100, n. 3, p. 839-841, mar. 1991.
2. CZAJA, A. J. et al. Immunologic features and HLA associations in chronic viral hepatitis. *Gastroenterology*, Baltimore, v. 108, n. 1, p. 157-164, jan. 1995.
3. ABUAF, N. et al. Non-organ specific autoantibodies associated with chronic C virus hepatitis. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v. 18, n. 3, p. 359-364, jul. 1993.
4. TRAN, A. et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology*, Baltimore, v. 18, n. 2, p. 253-257, aug. 1993.
5. MURATORI, P. et al. Non-organ-specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C: clinical significance and impact on interferon treatment. *Clin. Infect. Dis.*, Chicago, v. 37, n. 10, p. 1320-1326, nov. 2003.
6. BINI, E. J.; MEHANDRU, S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C. A prospective cohort study. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, v. 164, n. 21, p. 2371-2376, nov. 2004.
7. KOH, L. K.; GREENSPAN, F. S.; YEO, P. P. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid*, New York, v. 7, n. 6, p. 891-896, dec. 1997.
8. TOMER, Y.; BLACKARD, J. T.; AKENO, N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 36, n. 4, p. 1051-1066, dec. 2007.
9. VASSILOPOULOS, D.; CALABRESE, L. H. Extrahepatic immunological complications of hepatitis C virus infection. *AIDS.*, London, v. 19, n. 1, p. S123-S127, oct. 2005. Suppl. 3.
10. LENZI, M. et al. Prevalence of non-organ-specific autoantibodies and chronic liver disease in the general population: a nested case-control study of the Dionysos cohort. *Gut.*, London, v. 45, n. 3, p. 435-441, set. 1999.
11. WASMUTH, H. E. et al. The presence of non-organ-specific autoantibodies is associated with a negative response to combination therapy with interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *BMC Infect. Dis.*, London, v. 4, n. 3, p. 1-8, fev. 2004.
12. INDOLFI, G. et al. Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. *Clin. Endocrinol.*, Oxford, v. 68, n. 1, p. 117-121, jan. 2008.
13. CLIFFORD, B. D. et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, Baltimore, v. 21, n. 3, p. 613-619, mar. 1995.
14. BORTOLOTTI, F. et al. Non-organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, Amsterdam, v. 25, n. 5, p. 614-620, nov. 1996.
15. RAMOS-CASALS, M. et al. Antimitochondrial antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: description of 18 cases and review of the literature. *J. Viral Hepat.*, Oxford, v. 12, n. 6, p. 648-654, nov. 2005.
16. CHRÉTIEN, P. et al. Non-organ-specific autoantibodies in chronic hepatitis C patients: association with histological activity and fibrosis. *J. Autoimmun.*, London, v. 32, n. 3-4, p. 201-205, may/jun. 2009.
17. WEETMAN, A. P. Non-thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, Amsterdam, v. 19, n. 1, p. 17-32, 2005.
18. TRAN, H. A. et al. Development of thyroid diseases in the treatment of chronic hepatitis C with alpha-interferon may be a good prognosticator in achieving a sustained virological response: a meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, Melbourne, v. 24, n. 7, p. 1163-1168, jul. 2009.
19. MANDAC, J. C. et al. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology*, Baltimore, v. 43, n. 4, p. 661-672, apr. 2006.
20. ANDRADE, L. J. et al. Thyroid disorders in patients with chronic hepatitis C using interferon-alpha and ribavirin therapy. *Braz. J. Infect. Dis.*, Salvador, v. 15, n. 4, p. 377-381, jul./aug. 2011.

Submetido em: 16.05.2014

Aceito em: 17.09.2014