

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**TIREOIDITE DE HASHIMOTO: ESTUDO DOS ASPECTOS GENÉTICOS E
AMBIENTAIS QUE PODEM INFLUENCIAR SUA EPIDEMIOLOGIA, COM
DESTAQUE PARA O CONSUMO EXCESSIVO DE IODO**

ISABELA NISHIDA

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Maria Aparecida Nicoletti

São Paulo

2020

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
LISTA DE FIGURA	2
Lista de Tabelas e Quadro.....	2
RESUMO	3
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. OBJETIVO(S).....	4
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	4
3.1. Estratégias de pesquisa.....	4
3.2. Critérios de inclusão.....	5
3.3. Critérios de exclusão.....	5
3.4. Coleta e análise dos dados.....	5
4. RESULTADOS.....	6
5. DISCUSSÃO.....	13
5.1. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide e Hormônios Tireoidianos.....	13
5.2. Fisiopatologia da Tireoidite de Hashimoto.....	14
5.3. Epidemiologia do Hipotireoidismo e/ou da Tireoidite de Hashimoto.....	15
5.4. Aspectos genéticos e ambientais que podem influenciar o desenvolvimento a epidemiologia da Tireoidite de Hashimoto.....	16
5.4.1. Fatores genéticos influenciadores da Tireoidite de Hashimoto.....	16
5.4.2. Fatores ambientais influenciadores da Tireoidite de Hashimoto.....	20
5.4.3. Iodo.....	26
6. CONCLUSÃO(ÕES).....	29
7. BIBLIOGRAFIA.....	31
8. ANEXOS.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

A20	Proteína 3 induzida por fator de necrose tumoral alfa
Ab	Anticorpo
AMPc	Adenosina monofosfato-cíclico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP-1	Proteína ativadora 1
APC	Célula apresentadora de antígeno
ATXN2	Ataxina 2
CTLA4	Antígeno associado ao linfócito T citotóxico 4
DAIT	Doenças tireoidianas autoimunes
DBP	Di-n-butil-ftalato
DIT	Tirosina di-iodada
EUA	Estados Unidos da América
FT ₄	Tiroxina livre
GNA14	Proteína alfa-14 de ligação ao nucleotídeo de guanina
HLA	Antígeno leucocitário humano
I ⁻	Iodeto
IL	Interleucina
IP6K3	Inositol hexafosfato quinase 3
L-T ₄	Levotiroxina sintética
MHC	Complexo maior de histocompatibilidade
MIT	Tirosina monoiodada
NHANES III	<i>National Health and Nutrition Examination Survey III</i>
PDE8B	Fosfodiesterase 8B
PTNP22	Proteína tirosina fosfatase-22
PTPN22	Proteína tirosina fosfatase-22
PubMed	<i>U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health</i>
RASGRP1	Proteína 1 de liberação de guanil do RAS
SciELO	<i>Scientific Eletronic Library Online</i>
SDK2	Molécula de adesão celular <i>sidekick 2</i>
SH2B3	Proteína adaptadora 3 SH2B
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único (do inglês, <i>single nucleotide polymorphisms</i>)
T ₃	3,5,3'-Tri-iodotironina
T ₄	Tiroxina
TG	Tiroglobulina
TGB	Globulina ligadora de tiroxina
TH	Tireoidite de Hashimoto
TMEM39A	Proteína transmembrana 39A
TNFAIP3	Proteína 3 induzida por fator de necrose tumoral alfa
TPO	Tireoide peroxidase; peroxidase tireoidiana
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	Hormônio estimulante da tireoide; Tireotrofina
VDR	Receptor de vitamina D

LISTA DE FIGURA

Figura 1. Fluxograma com resultados obtidos para o método de busca de trabalhos científicos na base de dados <i>PubMed</i>	Pág. 6
--	--------

LISTA DE TABELAS E QUADRO

Tabela 1. <i>Pubmed</i> - Artigos com aspectos genéticos relacionados à TH.....	Pág. 7
Tabela 2. <i>Pubmed</i> - Artigos com aspectos ambientais relacionados à TH.....	Pág. 8
Tabela 3. <i>Pubmed</i> - Artigos com aspectos diversos relacionados à TH.....	Pág.11
Tabela 4. Materiais diversos relacionados à TH.....	Pág.11
Quadro 1. Informações epidemiológicas globais sobre hipotireoidismo e/ou TH.....	Pág.15

RESUMO

NISHIDA, I. **Tireoidite de Hashimoto: estudo dos aspectos genéticos e ambientais que podem influenciar sua epidemiologia, com destaque para o consumo excessivo de iodo.** 2020. 38 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Palavras-chave: Doença de Hashimoto; Tireoidite Autoimune; Hipotireoidismo.

INTRODUÇÃO: As doenças tireoidianas autoimunes são quadros clínicos órgão-específicos, e possuem como principais representantes a Tireoidite de Hashimoto e a Doença de Graves. A Tireoidite de Hashimoto é uma patologia que vem sendo cada vez mais estudada e apresenta o hipotireoidismo como importante desfecho, sendo que uma ampla diversidade de fatores genéticos e ambientais podem exercer influência em seu desenvolvimento e contribuir para a variação de seus valores de incidência e prevalência mundiais. **OBJETIVO:** Estudar os fatores genéticos e ambientais, com atenção especial ao consumo excessivo de iodo, que podem influenciar o desenvolvimento e epidemiologia da Tireoidite de Hashimoto. **MATERIAIS E MÉTODOS:** O método de pesquisa utilizado foi a revisão narrativa, sendo que o período de pesquisa proposto abrangeu os últimos dez anos, salvo exceções para quando o material apresentasse informações realmente pertinentes ao tema. Houve o levantamento de materiais diversos, incluindo livros didáticos, *websites* e publicações científicas, além de consulta à base de dados *Pubmed*. A primeira fase da avaliação dos trabalhos obtidos em tal base de dados englobou a leitura de títulos e resumos, com posterior análise na íntegra dos trabalhos selecionados, considerando-se apenas os mais adequados para desenvolvimento do texto final. **RESULTADOS:** Foram considerados aptos 26 trabalhos obtidos a partir da base de dados *Pubmed*, sendo 9 relacionados à aspectos genéticos, 16 à aspectos ambientais e 3 à aspectos diversos. **CONCLUSÃO:** A Tireoidite de Hashimoto é uma doença que vem sendo melhor compreendida ao longo dos últimos anos, mas ainda existe a necessidade de se obter dados epidemiológicos mais precisos e específicos, especialmente ao se considerar os países em desenvolvimento. Os fatores ambientais, com destaque para o excesso de iodo, e genéticos que contribuem para o desenvolvimento da Tireoidite de Hashimoto são variados e podem ser influenciados pelas características específicas de uma dada região. Nesse sentido, também é válido lembrar que tais fatores genéticos e ambientais podem servir como base para a criação de políticas públicas governamentais para prevenção do desenvolvimento de Tireoidite de Hashimoto.

1. INTRODUÇÃO

O termo tireoidite correlaciona-se com a existência de inflamação na glândula tireoide, podendo ser classificada de acordo com o início dos sintomas, etiologia subjacente e aspectos clínicos. Trata-se de uma condição que pode ocorrer devido à doença autoimune, infecção, medicamentos ou fibrose (FARIDUDDIN; SINGH, 2020).

As doenças tireoidianas autoimunes (DAIT) são órgão-específicas, sendo que a Tireoidite de Hashimoto (TH; tireoidite linfocítica crônica) e a Doença de Graves são as mais importantes. A TH foi descrita em 1912 por Hikaru Hashimoto, mas somente após 1950 teve seu aspecto autoimune demonstrado. Descobertas recentes indicaram que o desenvolvimento da Tireoidite de Hashimoto depende de desequilíbrios imunes em um indivíduo com susceptibilidade genética sob a influência de fatores ambientais. Entretanto, a patogênese da TH ainda se encontra em estudo (PYZIK et al., 2015).

2. OBJETIVO(S)

Avaliar os fatores genéticos e ambientais, com destaque para o consumo excessivo de iodo, que podem influenciar o desenvolvimento da Tireoidite de Hashimoto e, conseqüentemente, contribuir para o entendimento de sua variação epidemiológica global.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

O método de pesquisa utilizado foi a revisão narrativa, por meio do levantamento de publicações técnico-científicas, livros-texto, documentação nacional e internacional, *sites* de organizações governamentais nacionais e internacionais, ou outros materiais detentores de informações relevantes.

Além disso, a base de dados *PubMed* (*U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health*) foi consultada, utilizando-se os descritores *Hashimoto Disease* (*entry terms: Disease, Hashimoto; Hashimoto Thyroiditis; Chronic Lymphocytic Thyroiditis; Hashimoto's Disease*); *Thyroiditis, Autoimmune* (*entry*

term: Thyroiditis, Lymphocytic) e Hypothyroidism (entry term: Primary Hypothyroidism).

3.2. Critérios de inclusão

Foram considerados aptos para inclusão neste estudo os trabalhos que abordaram os seguintes aspectos da Tireoidite de Hashimoto: fisiopatologia, epidemiologia, fatores genéticos e ambientais, e influência do consumo excessivo de iodo. O período de pesquisa proposto abrangeu os últimos dez anos, salvo exceções para quando o material demonstrasse apresentar informações realmente pertinentes ao tema.

3.3. Critérios de exclusão

Foram desconsiderados os materiais que apresentaram fuga aos tópicos propostos no item “3.2. Critérios de inclusão”. Materiais que não estavam disponíveis em inglês ou português, ou mesmo os que não estavam disponíveis na íntegra, também foram descartados.

3.4. Coleta e análise dos dados

Na primeira fase de análise, após a aplicação de filtro para os últimos dez anos ao total de resultados obtidos na base de dados *Pubmed* com os descritores citados acima (item 3.1.), foram feitas as leituras de títulos e resumos, sendo selecionados os trabalhos em concordância com a proposta a ser estudada. Na segunda fase de análise, foi realizada a leitura na íntegra dos títulos selecionados anteriormente, e, novamente, foram considerados somente os trabalhos alinhados com a proposta deste estudo para a elaboração do texto final.

O levantamento de informações relevantes em livros didáticos, *websites*, ou outros meios também foi realizado concomitantemente ao processo de elaboração deste estudo, sempre que considerado necessário.

4. RESULTADOS

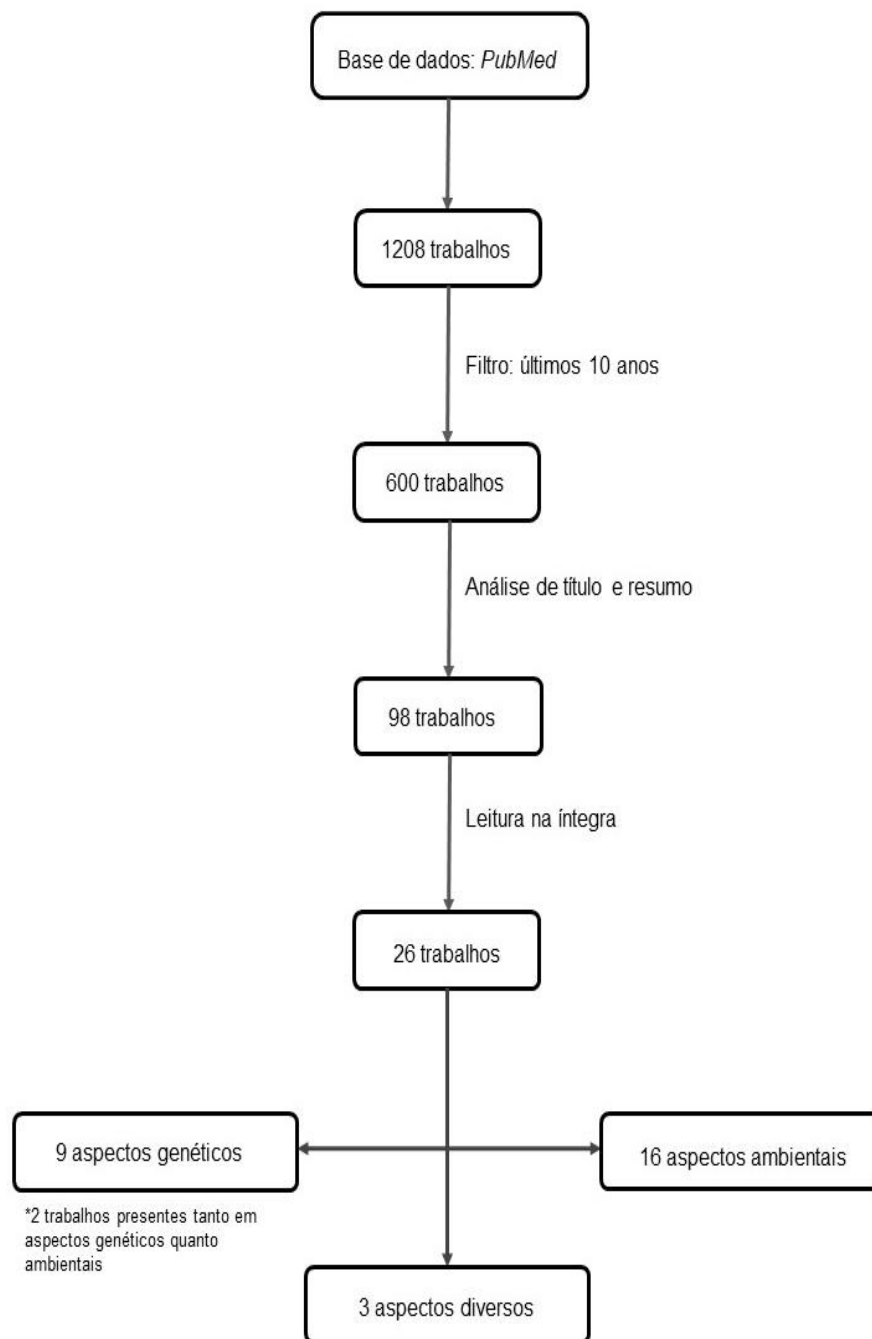


Figura 1. Fluxograma com resultados obtidos para o método de busca de trabalhos científicos na base de dados *PubMed*.

Tabela 1. Pubmed - Artigos com aspectos genéticos relacionados à TH

Número	Informações sobre o Artigo	Gene relacionado
1	Autor(ores): BARIĆ, A.; BRČIĆ, L.; GRAČAN, S.; LOVRIĆ, V. T.; GUNJAČA, I.; ŠIMUNAC, M.; BREKALO, M.; BOBAN, M.; POLAŠEK, O.; BARBALIĆ, M.; ZEMUNIK, T.; PUNDA, A.; PERICA, V. B.	PDE8B, SH2B3
	Título: <i>Association of established hypothyroidism-associated genetic variants with Hashimoto's thyroiditis.</i>	
	Periódico: <i>Journal of Endocrinological Investigation.</i>	
	Ano: 2017.	
2	Autor(ores): BRČIĆ, L.; BARIĆ, A.; GRAČAN, S.; BRDAR, D.; LOVRIĆ, V. T.; VIDAN, N.; ZEMUNIK, T.; POLAŠEK, O.; BARBALIĆ, M.; PUNDA, A.; PERICA, V. B.	ATXN2, TPO, RASGRP1
	Título: <i>Association of established thyroid peroxidase autoantibody (TPOAb) genetic variants with Hashimoto's thyroiditis.</i>	
	Periódico: <i>Autoimmunity.</i>	
	Ano: 2016.	
3	Autor(ores): BRČIĆ, L.; BARIĆ, A.; GRAČAN, S.; BREKALO, M.; KALIČANIN, D.; GUNJAČA, I.; TORLAK LOVRIĆ, V.; TOKIĆ, S.; RADMAN, M.; ŠKRABIĆ, V.; MILJKOVIĆ, A.; KOLČIĆ, I.; ŠTEFANIĆ, M.; GLAVAŠ-OBROVAC, L.; LESSEL, D.; POLAŠEK, O.; ZEMUNIK, T.; BARBALIĆ, M.; PUNDA, A.; BORASKA PERICA, V.	SDK2, GNA14, IP6K3
	Título: <i>Genome-wide association analysis suggests novel loci for Hashimoto's thyroiditis.</i>	
	Periódico: <i>Journal of Endocrinological Investigation.</i>	
	Ano: 2019	
4	Autor(ores): GERENOVA, J.; STANILOVA, S.	IL-10; IL-12B
	Título: <i>IL-12B and IL-10 gene polymorphisms in the development of Hashimoto's thyroiditis.</i>	
	Periódico: <i>International Journal of Immunogenetics.</i>	
	Ano: 2016	
5	Autor(ores): HORI, T.; OHNISHI, H.; KADOWAKI, T.; KAWAMOTO, N.; MATSUMOTO, H.; OHARA, O.; FUKAO, T.	TNFAIP3 (ou A20)
	Título: <i>Autosomal dominant Hashimoto's thyroiditis with a mutation in TNFAIP3</i>	
	Periódico: <i>Clinical Pediatric Endocrinology</i>	
	Ano: 2019	
6	Autor(ores): SONG, R. H.; LI, Q.; WANG, W.; YAO, Q. M.; SHAO, X. Q.; ZHANG, J. A.	IL-22

	Título: <i>Variants of interleukin-22 gene confer predisposition to autoimmune thyroid disease.</i>	
	Periódico: <i>International Journal of Endocrinology.</i>	
	Ano: 2017.	
7	Autor(ores): VITA, R.; CERNARO, V.; BENVENGA, S.	HLA
	Título: <i>Stress-induced hashitoxicosis: case report and relative HLA serotype and genotype.</i>	
	Periódico: <i>Revista da Associação Médica Brasileira.</i>	
	Ano: 2019	
8	Autor(ores): YAO, Q.; WANG, B.; QIN, Q.; JIA, X.; LI, L.; ZHANG, JA.	TMEM39A
	Título: <i>Genetic Variants in TMEM39A Gene Are Associated with Autoimmune Thyroid Diseases.</i>	
	Periódico: <i>DNA and Cell Biology</i>	
	Ano: 2019	
9	Autor(ores): ZALETEL, K.; GABERŠČEK, S.	CTLA4
	Título: <i>Hashimoto's Thyroiditis: from genes to the disease.</i>	
	Periódico: <i>Current Genomics.</i>	
	Ano: 2011	

Tabela 2. Pubmed - Artigos com aspectos ambientais relacionados à TH

Número	Informações sobre o Artigo	Aspecto ambiental relacionado
1	Autor(ores): AGHINI LOMBARDI, F.; FIORE, E.; TONACCHERA, M.; ANTONANGELI, L.; RAGO, T.; FRIGERI, M.; PROVENZALE, A. M.; MONTANELLI, L.; GRASSO, L.; PINCHERA, A.; VITTI, P.	Iodo
	Título: <i>The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later.</i>	
	Periódico: <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.</i>	
	Ano: 2013	
2	Autor(ores): DUAN, J.; KANG, J.; DENG, T.; YANG, X.; CHEN, M.	DBP; iodo
	Título: <i>Exposure to DBP and high iodine aggravates autoimmune thyroid disease through increasing the levels of IL-17 and thyroid-binding globulin in wistar rats.</i>	
	Periódico: <i>Toxicological Sciences.</i>	
	Ano: 2018.	

3	Autor(ores): KIM, Dohee.	Vitamina D
	Título: <i>Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis.</i>	
	Periódico: <i>Hormones.</i>	
	Ano: 2016.	
4	Autor(ores): LAURBERG, P.; ANDERSEN, S.; PEDERSEN, I. B.; KNUDSEN, N.; CARLÉ, A.	Tabagismo; Álcool
	Título: <i>Prevention of autoimmune hypothyroidism by modifying iodine intake and the use of tobacco and alcohol is manoeuvring between Scylla and Charybdis.</i>	
	Periódico: <i>Hormones.</i>	
	Ano: 2013	
5	Autor(ores): LIONTIRIS, M. I.; MAZOKOPAKIS, E. E.	Iodo; doença celíaca
	Título: <i>A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation.</i>	
	Periódico: <i>Hellenic Journal of Nuclear Medicine.</i>	
	Ano: 2017.	
6	Autor(ores): PALANIAPPAN, S.; SHANMUGHAVELU, L.; PRASAD, H. K.; SUBRAMANIAM, S.; KRISHNAMOORTHY, N.; LAKKAPPA, L.	Iodo
	Título: <i>Improving iodine nutritional status and increasing prevalence of autoimmune thyroiditis in children.</i>	
	Periódico: <i>Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.</i>	
	Ano: 2017.	
7	Autor(ores): RAGUSA, F.; FALLAHI, P.; ELIA, G.; GONNELLA, D.; PAPARO, S. R.; GIUSTI, C.; CHURILOV, L. P.; FERRARI, S. M.; ANTONELLI, A.	Vírus da hepatite C; condições autoimunes
	Título: <i>Hashimotos' Thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy.</i>	
	Periódico: <i>Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.</i>	
	Ano: 2019	
8	Autor(ores): RAYMAN, Margaret P.	Ferro, Selênio
	Título: <i>Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease.</i>	
	Periódico: <i>Proceedings of the Nutrition Society.</i>	
	Ano: 2019.	

9	Autor(ores): SAWICKA-GUTAJ, N.; GUTAJ, P.; SOWIŃSKI, J.; WENDER-OŻEGOWSKA, E.; CZARNYWOJTEK, A.; BRAŻERT, J.; RUCHAŁA, M.	Tabagismo
	Título: <i>Influence of cigarette smoking on thyroid gland – an update.</i>	
	Periódico: <i>Endokrynologia Polska.</i>	
	Ano: 2014.	
10	Autor(ores): SIEGMANN, E. M.; MÜLLER, H. H. O.; LUECKE, C.; PHILIPSEN, A.; KORNHUBER, J.; GRÖMER, T. W.	Depressão e transtornos de ansiedade
	Título: <i>Association of depression and anxiety disorders with autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis.</i>	
	Periódico: <i>JAMA Psychiatry.</i>	
	Ano: 2018.	
11	Autor(ores): SÖNMEZGÖZ, E.; OZER, S.; YILMAZ, R.; ÖNDER, Y.; BÜTÜN, I.; BILGE, S.	Vitamina D
	Título: <i>Hypovitaminosis D in children with Hashimoto's Thyroiditis.</i>	
	Periódico: <i>Revista médica de Chile.</i>	
	Ano: 2016.	
12	Autor(ores): TAMER, G.; ARIK, S.; TAMER, I.; COKSERT, D.	Vitamina D
	Título: <i>Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis.</i>	
	Periódico: <i>Thyroid.</i>	
	Ano: 2011	
13	Autor(ores): VALEA, A.; GEORGESCU, C.E.	Selênio
	Título: <i>Selenoproteins in human body: focus on thyroid pathophysiology.</i>	
	Periódico: <i>Hormones.</i>	
	Ano: 2018.	
14	Autor(ores): VITA, R.; CERNARO, V.; BENVENGA, S.	Estresse
	Título: <i>Stress-induced hashitoxicosis: case report and relative HLA serotype and genotype.</i>	
	Periódico: <i>Revista da Associação Médica Brasileira.</i>	
	Ano: 2019	
15	Autor(ores): WANG, K.; WEI, H.; ZHANG, W.; LI, Z.; DING, L.; YU, T.; TAN, L.; LIU, Y.; LIU, T.; WANG, H.; FAN, Y.; ZHANG, P.; SHAN, Z.; ZHU, M.	Magnésio
	Título: <i>Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive anti-thyroglobulin antibody and hypothyroidism: a cross-sectional study.</i>	

	Periódico: <i>Scientific Reports</i> .	
	Ano: 2018	
16	Autor(ores): ZALETEL, K.; GABERŠČEK, S.	Gênero feminino; parvovírus; rubéola; vírus herpes simplex; vírus Epstein- Barr; vírus linfotrópico T humano do tipo 1
	Título: <i>Hashimoto's Thyroiditis: from genes to the disease</i> .	
	Periódico: <i>Current Genomics</i> .	
	Ano: 2011	

Tabela 3. Pubmed - Artigos com aspectos diversos relacionados à TH

Número	Informações sobre o Artigo	Assunto explorado
1	Autor(ores): CATUREGLI, P.; DE REMIGIS, A.; ROSE, N. R.	Diagnóstico e tratamento da TH
	Título: <i>Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria</i>	
	Periódico: <i>Autoimmunity Reviews</i>	
	Ano: 2014	
2	Autor(ores): FARIDUDDIN, M. M.; SINGH, G.	Aspectos gerais sobre tireoidite
	Título: <i>Thyroiditis</i> . (*parte de monografia em meio eletrônico)	
	Periódico: <i>StatPearls Publishing</i> .	
	Ano: 2020	
3	Autor(ores): PYZIK, A.; GRYWALSKA, E.; MATYJASZEK-MATUSZEK, B.; ROLIŃSKI, J.	Aspectos gerais sobre TH
	Título: <i>Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far?</i>	
	Periódico: <i>Journal of Immunology Research</i> .	
	Ano: 2015.	

Tabela 4. Materiais diversos relacionados à TH

Número	Tipo de material	Título	Assunto explorado	Encontra-se no PubMed?	Dentro do período dos últimos 10 anos?
1	Artigo	Autor(ores): CAMARGO, R. Y. A.; TOMIMORI, E. K.; NEVES, S. C.; KNOBEL, M.; MEDEIROS-NETO, G.	Iodo e sua influência no desenvolvimento de tireoidite autoimune no Brasil	Não (SciELO)	Não

		Título/ periódico: <i>Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in Sao Paulo, Brazil/ Clinics.</i>			
		Ano: 2006.			
2	Artigo	Autor(ores): LUO, Y.; KAWASHIMA, A.; ISHIDO, Y.; YOSHIHARA, A.; ODA, K.; HIROI, N.; ITO, T.; ISHII, N.; SUZUKI, K. Título/ periódico: <i>Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease/ International Journal of Molecular Sciences.</i>	Possíveis mecanismos de ação do iodo no desenvolvimento de doença tireodiana autoimune	Sim	Sim
		Ano: 2014.			
3	Artigo	Autor(ores): Medeiros-Neto, Geraldo. Título/ periódico: <i>Iodine nutrition in Brazil: where do we stand?/ Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.</i>	Iodação do sal no Brasil	Não (SciELO)	Sim
		Ano: 2009.			
4	Artigo	Autor(ores): Sgarbi, J. A.; Maciel, R. M. B. Título/ periódico: Patogênese das doenças tireoidianas autoimunes/ Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.	Fatores genéticos e ambientais relacionados à Tireoidite de Hashimoto.	Não (SciELO)	Sim
		Ano: 2009.			
5	Artigo	Autor(ores): Taylor, P. N.; Albrecht, D.; Scholz, A.; Gutierrez-Buey, G.; Lazarus, J. H.; Dayan, C. M.; Okosieme, O. E. Título/ periódico: <i>Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism/ Nature Reviews Endocrinology.</i>	Epidemiologia do hipotireodismo; fatores ambientais relacionados à TH	Sim	Sim

		Ano: 2018.			
6	Artigo	Autor(ores): Wiersinga, Wilmar M Título/ periódico: <i>Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease/ Endocrinology and Metabolism.</i> Ano: 2016	Fatores genéticos e ambientais relacionados à Tireoidite de Hashimoto.	Sim	Sim
7	Livro	Autor(ores): Golan, D.E.; Tashjian, A.H.; Armstrong, E.J.; Armstrong, A.W. Título: Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia. 3.ed. Ano: 2018.	Fisiologia tireoidiana e fisiopatologia da Tireoidite de Hashimoto	Não	Sim
8	Livro	Autor: Kumar, V.; Abbas, A.K.; Fausto, N.; Aster, J.C. Título: Robbins e Cotran: Patologia - bases patológicas das doenças. 8.ed. Ano: 2010.	Fisiologia tireoidiana e fisiopatologia da Tireoidite de Hashimoto; fatores genéticos relacionados à TH	Não	Sim
9	Livro	Autor: Mcphee, S. J.; Ganong, W. F. Título: Fisiopatologia da doença: Uma introdução à medicina clínica. 5. ed. Ano: 2011.	Fisiologia da tireoide e hormônios tireoidianos	Não	Sim
10	Website	Autor(ores): ANVISA Título: Publicada a norma sobre iodação do sal para consumo humano. Ano: 2013	Iodação do sal no Brasil	Não	Sim

5. DISCUSSÃO

5.1. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide e Hormônios Tireoidianos

A tireoide é uma glândula endócrina responsável pela produção dos hormônios tireoidianos, a 3,5,3'-Tri-iodotironina (T₃) e a Tiroxina (T₄). Em comparação com o T₄, o T₃ age mais rapidamente e apresenta meia-vida menor, sendo também de três a cinco vezes mais potente em termos molares. Os

hormônios tireoidianos exercem efeitos em vários sistemas de órgão múltiplos em adultos, sendo que níveis adequados são necessários para o crescimento e o desenvolvimento do sistema nervoso em lactentes, crescimento e maturação esquelética em crianças, regulação do metabolismo corporal, do catabolismo, da calorificênese, além de influenciarem também o crescimento e maturação de tecidos (MCPHEE; GANONG, 2011).

A síntese de T_3 e T_4 possui origem no Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide. O Hormônio Liberador de Tireotrofina (TRH) liberado pelo hipotálamo estimula a liberação do Hormônio Estimulador da Tireoide (TSH, ou Tireotrofina) pelos tireotrofos da adeno-hipófise. Quando ocorre a ligação do TSH a seu receptor no epitélio folicular tireoidiano (receptor de TSH), há uma mudança conformacional, ativação de seu receptor e associação à proteína G_s . A ativação da proteína G eventualmente resulta em aumento nos níveis intracelulares de adenosina monofosfato-cíclico (AMPc), o que estimula o crescimento da tireoide, além da síntese e liberação dos hormônios tireoidianos. Os níveis elevados de T_3 e T_4 , por outro lado, induzem a supressão da secreção tanto do TRH quanto do TSH, funcionando como uma espécie de retroalimentação negativa (KUMAR et al., 2010).

5.2. Fisiopatologia da Tireoidite de Hashimoto

O mecanismo fisiopatológico da TH envolve a interrupção na auto tolerância aos autoantígenos tireoidianos, caracterizando um estado de falência gradual da tireoide devido à destruição autoimune de tal glândula. A indução da autoimunidade tireoidiana é acompanhada por uma depleção progressiva dos tirócitos, e, além da ligação de anticorpos antitireoidianos (antitiroglobulina e antiperoxidase tireoidiana), outros mecanismos que podem estar envolvidos nessa depleção são a morte celular mediada por célula T citotóxica $CD8+$ e a morte celular mediada por citocinas (KUMAR et al., 2010).

O estágio inicial do curso clínico é caracterizado pela destruição das células foliculares tireoidianas, podendo ser liberadas quantidades excessivas de coloide armazenado, ocasionando aumento transitório dos níveis de hormônio tireoidiano.

Ao se atingir um estágio mais avançado, a glândula é quase totalmente destruída, e surgem os sintomas clínicos do hipotireoidismo (GOLAN et al., 2018).

O diagnóstico da TH baseia-se num conjunto de fatores. O principal marcador sorológico são os anticorpos contra a tireoide peroxidase (anti-TPO), encontrados em 95% dos pacientes com TH. Anticorpos contra a tiroglobulina (anti-TG) também são úteis no diagnóstico, embora menos sensíveis e específicos. O ultrassom do pescoço é o exame de imagem mais comumente utilizado nos pacientes com doença tireoidiana, sendo que a principal característica encontrada em pacientes com Tireoidite de Hashimoto é a redução acentuada da ecogenicidade do parênquima tireoidiano. A função tireoidiana é avaliada pela medição dos níveis séricos de TSH e tiroxina livre (FT₄). O TSH é considerado o parâmetro mais importante para monitorar a função da tireoide, pois seus níveis são sensíveis até mesmo a mínimas variações nos hormônios tireoidianos circulantes. A terapia para o tratamento do hipotireoidismo decorrente da TH consiste na administração oral, diária, e por toda a vida, de levotiroxina sintética (L-T₄), em uma faixa de dose de 1.6-1.8 µg por quilograma de peso corporal (CATUREGLI; DE REMIGIS; ROSE, 2014).

5.3. Epidemiologia do Hipotireoidismo e/ou da Tireoidite de Hashimoto

De acordo com Taylor et al. (2018), em regiões que possuem níveis suficientes de iodo, a prevalência de hipotireoidismo está na faixa de 1% a 2%, aumentando para 7% em indivíduos entre 85 e 89 anos. É também uma condição clínica que atinge aproximadamente dez vezes mais mulheres do que homens. O quadro abaixo, formulado com informações também retiradas de tal estudo, apresenta dados adicionais sobre a variação global da epidemiologia do hipotireoidismo e/ou TH:

Quadro 1. Informações epidemiológicas globais sobre hipotireoidismo e/ou TH (TAYLOR et al., 2018)	
Localidade:	Dados epidemiológicos:
Europa	<ul style="list-style-type: none"> 0.2% a 5.3% (prevalência de hipotireoidismo na população em geral);

América do Norte (EUA)	<ul style="list-style-type: none"> • 0.3% a 3.7% (prevalência de hipotireoidismo na população em geral);
Oriente Médio (Teerã (Irã))	<ul style="list-style-type: none"> • 7.62 por 1000 habitantes (incidência de hipotireoidismo subclínico); • 2.0 por 1000 habitantes (incidência de hipotireoidismo manifesto); • 16% das mulheres e 8% dos homens (detecção de anticorpos tireoidianos);
África Subsaariana (Lagos (Nigéria))	<ul style="list-style-type: none"> • 6% dos pacientes (diagnóstico de TH) *; • 4% da população sadia (detecção de anticorpos positivos para tireoide peroxidase) *; <p>(*segundo estudo realizado)</p>
Ásia (China e Índia)	<ul style="list-style-type: none"> • China: 16.7% (prevalência do hipotireoidismo subclínico); • China: 11.5% (positividade para anticorpos contra a tireoide peroxidase); • Índia: 11.73% (prevalência de hipotireoidismo nas cidades localizadas no interior do país); • Índia: 9.45% (prevalência de hipotireoidismo nas regiões costeiras);
América do Sul (Brasil)	<ul style="list-style-type: none"> • 1.6% (prevalência de hipotireoidismo em indivíduos brancos); • 0.59% (prevalência de hipotireoidismo em pessoas com descendência negra); • 1.27% (prevalência de hipotireoidismo em mestiços); • 0.8% (hipotireoidismo em descendentes de japoneses); • 8.9% (hipotireoidismo subclínico em descendentes de japoneses).

Observação: quadro elaborado pela autora.

5.4. Aspectos genéticos e ambientais que podem influenciar o desenvolvimento e a epidemiologia da Tireoidite de Hashimoto

Postula-se que os fatores genéticos sejam responsáveis por, aproximadamente, 80% da suscetibilidade à DAIT. Já os fatores ambientais, por outro lado, são responsáveis por, aproximadamente, 20% da suscetibilidade à DAIT (SGARBI; MACIEL, 2009; WIERSINGA, 2016).

5.4.1. Fatores genéticos influenciadores da Tireoidite de Hashimoto

Ataxina 2 (ATXN2), Tireoide peroxidase (TPO), Proteína 1 de liberação de guanil do RAS (RASGRP1)

Brčić et al. (2016) identificaram possível associação nominal das seguintes variantes genéticas com TH: rs11675434 no gene TPO, rs10774625 no gene ATXN2, alelo G de rs7171171 perto do gene RASGRP1.

Antígeno associado ao linfócito T citotóxico 4 (CTLA4)

Polimorfismos do CTLA4 têm sido associados com TH. O CTLA4 é um regulador negativo da resposta das células T, e, portanto, polimorfismos relacionados a esse gene resultam em nível reduzido da proteína ou de sua função, levando a uma predisposição para a doença autoimune (KUMAR et al., 2010).

Zaletel e Gaberšček (2011), indicaram que o polimorfismo microsatélite (AT)_n na região 3' não traduzida (considerando uma população caucasiana e japonesa), o SNP 49A/G relacionado ao éxon 1, e o SNP 6230A/G (ou CT60) poderiam estar relacionados com TH. Entretanto, as autoras afirmam que pesquisas adicionais são necessárias para estudar esses e outros polimorfismos do gene CTLA4 que poderiam estar relacionados com tal quadro clínico.

Complexo maior de histocompatibilidade (MHC) - Antígeno leucocitário humano (HLA)

O complexo MHC, modulador da ligação e apresentação de antígenos, codifica os antígenos de histocompatibilidade humana (HLA, antígeno leucocitário humano), localizado no cromossomo 6p21. Possíveis associações com a TH são descritas para os alelos HLA-DR3 e DQB1*0301 em caucasianos, HLA-DRw53 em japoneses, HLA-DR9 em chineses. A TH com bócio foi associada com HLA-DR5, e a TH atrófica com HLA-DR3 (SGARBI; MACIEL, 2009).

Vita, Cernaro e Benvenga (2019) também associaram a TH com o alelo HLA DR4 (DRB1*04, DQB1*03 e DQA1*03).

Fosfodiesterase 8B (PDE8B)

Barić et al. (2017) desenvolveram um estudo no qual observaram que o alelo menor A do rs4704397 no gene PDE8B estaria associado com risco aumentado de desenvolvimento de TH. Segundo os autores, tal gene codifica uma fosfodiesterase nucleotídica cíclica que catalisa a hidrólise do segundo mensageiro AMPc.

Inositol hexafosfato quinase 3 (IP6K3)

Brčić et al. (2019) realizaram um estudo de análise de associação genética em 405 pacientes com TH e 433 controles. Um possível influenciador genético de susceptibilidade para a Tireoidite de Hashimoto encontrado foi o SNP (polimorfismo de nucleotídeo único) rs791903 relacionado ao gene IP6K3, localizado próximo à região do MHC. Esse SNP já foi associado com outra doença autoimune, a artrite reumatoide.

Interleucinas (IL)

Geranova e Stanilova (2016), demonstraram em seu estudo que existe associação do genótipo -1082GG IL-10 com susceptibilidade para doença autoimune tireoidiana. Outro ponto destacado pelos autores foi de que a presença concomitante dos genótipos IL-12B +1188CC e IL-10-1082 GG contribuiriam para desenvolvimento e progressão da TH.

Song et al. (2017) encontraram evidências de que alguns *loci* da IL-22 estariam associados com susceptibilidade para DAIT na população Han chinesa. O genótipo GG no rs1179251 relacionaria-se com a DAIT em mulheres, e o alelo A no rs2046068 e o alelo T no rs2227478 diminuiriam o risco para TH em 44.3% e 43.6%, respectivamente. O alelo C no rs1179251 aumentaria a predisposição para TH em 73.9% em pacientes homens. O genótipo AA em rs2046068 e genótipo TT em rs2227478 estariam relacionados com o risco de adolescentes desenvolverem DAIT, sendo que o alelo C em rs1179251 aumentaria o risco de DAIT em adolescentes em 39.7%. Ainda, os autores sugeriram que o polimorfismo rs11611206 de IL-22, incluindo alelo G e genótipo GG, poderia ser um fator de risco genético para o hipotireoidismo autoimune da TH.

Molécula de adesão celular sidekick 2 (SDK2)

Brčić et al. (2019) encontraram um possível influenciador genético de susceptibilidade para a Tireoidite de Hashimoto, o SNP rs12944194, localizado a 206 kb do gene SDK2, que codifica uma proteína integrante da superfamília das imunoglobulinas.

Proteína 3 induzida por fator de necrose tumoral alfa (TNFAIP3 ou A20)

Um estudo realizado por Hori et al. (2019) analisou pacientes de uma família com haploinsuficiência de A20 que desenvolveram TH por uma herança autossômica dominante. O A20 é um regulador negativo de múltiplas vias de sinalização imune intracelular, incluindo a via de sinalização do fator de necrose tumoral alfa. Na família analisada neste estudo, foi identificada, em todos os membros testados, uma mutação heterozigótica c.2209delC do TNFAIP3, que, segundo os autores, poderia contribuir para o início da DAIT.

Proteína adaptadora 3 SH2B (SH2B3)

Segundo Barić et al. (2017), o alelo principal T de rs3184504 no gene SH2B3, que tem sido associado com uma grande variedade de autoimunidades, possui associação com risco aumentado de desenvolvimento de TH.

Proteína alfa-14 de ligação ao nucleotídeo de guanina (GNA14)

Brčić et al. (2019) avaliaram como possível influenciador genético de susceptibilidade para a Tireoidite de Hashimoto o SNP rs75201096, relacionado ao gene GNA14. Variações genéticas dessa região são relevantes para TH, pois foram associadas à citocinas (compostos que possuem função importante nas doenças autoimunes), e à glicosilação de IgG (pode associar-se com autoanticorpos específicos para TH).

Proteína tirosina fosfatase-22 (PTNP22)

A PTNP22 codifica uma tirosina fosfatase linfoide que possui função inibidora de células T. Polimorfismos funcionais no gene da PTNP22 também foram associados com TH (KUMAR et al., 2010).

Proteína transmembrana 39A (TMEM39A)

Um estudo realizado por Yao et al. (2019) analisou se quatro SNPs do gene TMEM39A, o rs1132200, rs12492609, rs2282175, e rs7629750, estariam associados com DAIT. Tal gene tem sido associado a algumas doenças autoimunes

e sua função biológica ainda está em investigação, estando localizado no cromossomo 3q13.33. O estudo contou com 906 pacientes com DAIT, sendo 293 com TH. Os resultados encontrados mostraram que o alelo T do rs12492609 poderia diminuir a susceptibilidade genética para DAIT e TH. Um outro achado sugeriu que o haplótipo CTA relacionado a esse gene possuiria um papel protetor com relação à susceptibilidade para DAIT e TH. Além disso, os polimorfismos rs12492609 e rs7629750 poderiam estar associados com o hipotireoidismo da Tireoidite de Hashimoto.

Tiroglobulina (TG)

Existem evidências de que polimorfismos no gene TG, mais especificamente no cromossomo 8q24, estariam relacionados com a DAIT. O gene TG codifica a tiroglobulina, sendo, portanto, um gene específico da glândula tireoide. Suas variantes poderiam iniciar a resposta autoimune tireoidiana por alterar a apresentação do peptídeo TG pela célula apresentadora de antígeno (APC) às células T (SGARBI; MACIEL, 2009).

5.4.2. Fatores ambientais influenciadores da Tireoidite de Hashimoto

Álcool

Pacientes com hipotireoidismo autoimune manifesto geralmente consomem menor quantidade de álcool em comparação com indivíduos eutireoideos, de forma que um consumo moderado de álcool apresenta efeito protetivo. Essa associação independe do tipo de bebida alcoólica ingerida, gênero, consumo de iodo, ou o fato de ser ou não fumante. O mecanismo de ação desse efeito protetivo, entretanto, permanece ainda não completamente elucidado (WIERSINGA, 2016).

Laurberg et al. (2013) também afirmam que um consumo moderado de álcool pode ser associado com uma proteção dose-dependente contra o desenvolvimento de hipotireoidismo autoimune. Um efeito direto do álcool no sistema imune pode ser um possível mecanismo envolvido, já que tal ação protetora também foi descrita para outras doenças autoimunes.

Estresse e outras condições psiquiátricas

Até o momento, a relação entre exposição ao estresse e o desenvolvimento de Tireoidite de Hashimoto foi pouco estudada, não sendo encontrada associação clara entre esse fator e o hipotireoidismo autoimune manifesto (WIERSINGA, 2016). Vita, Cernaro e Benvenga (2019) relataram um caso de um paciente com TH, cujo estado eutireoideo foi afetado por um evento estressante psicológico, com subsequente desenvolvimento de tireotoxicose (hashitoxicose) e hipotireoidismo transiente. Entretanto, segundo os autores, o longo intervalo de tempo entre o começo da resposta autoimune e o começo da TH torna difícil a avaliação do estresse como desencadeador dessa doença.

Um estudo de revisão e meta-análise elaborado por Siegmann et al. (2018) indicou que a tireoidite autoimune está associada com depressão e transtornos de ansiedade. Portanto, é importante que pacientes com tais condições psiquiátricas sejam testados para a presença de tireoidite autoimune, de forma que o melhor tratamento possa ser recomendado levando-se em consideração a possibilidade do uso de antidepressivos.

Fatores intrauterinos

Segundo Sgarbi e Maciel (2009), fatores intrauterinos associados ao baixo peso fetal poderiam ser os primeiros fatores de risco ambientais associados com o desenvolvimento de DAIT. Constatou-se que a prevalência de anticorpos anti-TPO foi maior em mulheres com baixo peso fetal ao nascimento, e entre gêmeos homozigóticos que nasceram com menor peso. Isso poderia ser explicado pela associação de uma má nutrição fetal com menor peso esplênico e tímico, fator que poderia resultar em uma maturação precoce do timo e o declínio das células T supressoras.

Ferro

Segundo Rayman (2019), a TPO, componente essencial para a síntese de hormônios tireoidianos, é uma enzima dependente de grupo heme que possui um átomo de ferro em seu centro ativo, tornando-se ativa na membrana apical dos

tirócitos somente após sua ligação com tal grupo prostético. Um consumo adequado de ferro é, portanto, essencial para a síntese de hormônios tireoidianos. De acordo com a autora, pacientes com hipotireoidismo subclínico ou TH muitas vezes possuem menores concentrações séricas de ferro e maior prevalência de deficiência desse nutriente, quando comparados com indivíduos saudáveis.

Gênero feminino

Suspeita-se que os hormônios sexuais e a inativação enviesada do cromossomo X possam ser gatilhos para o hipotireoidismo (TAYLOR et al., 2018).

Zaletel e Gaberšček (2011), afirmam que uma possível explicação para a alta predominância feminina na autoimunidade tireoidiana poderia estar associada com o fato de o cromossomo X conter uma certa quantidade de genes relacionados com imunidade e gênero que são de suma importância na preservação da tolerância imune. Outro potencial mecanismo de imunotolerância prejudicada em mulheres estaria relacionado à inativação enviesada do cromossomo X, que levaria ao escape dos autoantígenos relacionados ao X de apresentação no timo, com subsequente perda de tolerância das células T.

Já para Sgarbi e Maciel (2009), o influenciador mais provável seria o possível efeito dos hormônios sexuais no sistema imune, onde os estrógenos teriam papel exacerbador e a testosterona efeito protetor.

Idade

Segundo Sgarbi e Maciel (2009), a idade parece exercer papel na patogênese da DAIT, visto a existência de evidências que demonstraram um aumento na prevalência de autoanticorpos tireoidianos com o envelhecimento. Isso poderia ocorrer, pois a idade aumentaria o tempo de exposição a fatores ambientais, produzindo alterações na imunorregulação, que poderiam contribuir para o desencadeamento da tireoidite autoimune.

Infecções e a Hipótese da Higiene

Segundo Ragusa et al. (2019) existem evidências de associação entre o vírus da hepatite C e a DAIT. Além disso, foi demonstrado que tal vírus é capaz de entrar nos tirócitos, estimulando a produção de citocinas inflamatórias.

Zaletel e Gaberšček (2011) propõem uma possível relação com o parvovírus, rubéola, vírus herpes simplex, vírus Epstein-Barr e o vírus linfotrópico T humano do tipo 1. Entretanto, os autores afirmam que as evidências são escassas, sendo necessários mais estudos para confirmar o papel causal das infecções.

Como contraponto, na hipótese da higiene o sistema imune seria educado por meio de múltiplas e diferentes infecções, que resultariam em um melhor controle da resposta imune. Entretanto, o desenvolvimento urbano e a melhora das condições de higiene populacional levariam a uma menor exposição a agentes microbianos, tendo como consequência o aumento do risco de desenvolvimento de doença autoimune (SGARBI; MACIEL, 2009).

Magnésio

Um estudo realizado por Wang et al. (2018) teve como objetivo investigar a relação entre níveis séricos de magnésio e a tireoidite autoimune. O magnésio possui funções relacionadas ao sistema imune, estresse celular oxidativo, e reações inflamatórias. Constatou-se que níveis séricos de magnésio ≤ 0.55 mmol/L estariam relacionados ao risco de positividade para TG-Ab e prevalência de TH, enquanto que níveis séricos extremamente baixos desse nutriente não estariam associados ao aumento de positividade para TPO-Ab. Segundo o estudo, tais efeitos divergentes com relação aos autoanticorpos tireoidianos indicariam que níveis séricos extremamente baixos de magnésio não seriam o fator iniciador da tireoidite autoimune, mas poderiam ser um fator agravador por meio de ação inflamatória.

Medicamentos

A amiodarona, o lítio, e o interferon-gama podem relacionar-se com o hipotireoidismo (TAYLOR et al., 2018). A interleucina-2 e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos foram relacionados com a autoimunidade tireoidiana (SGARBI; MACIEL, 2009).

Com relação à TH, os contraceptivos orais, ao prevenirem a gravidez, diminuem o risco de DAIT, pois a tireoidite pós-parto é considerada um precursor do hipotireoidismo autoimune permanente. Existem evidências também de que o interferon-alfa, o alemtuzumabe e as terapias antirretrovirais altamente ativas sejam capazes de induzir DAIT, inclusive a TH (WIERSINGA, 2016).

Outras condições imunes

Existem associações entre DAIT e doenças autoimunes sistêmicas/ órgão-específicas, visto que não é incomum encontrar pacientes com mais do que uma endocrinopatia mediada por imunidade. Como resultado, há a ocorrência de uma síndrome autoimune poliglandular, caracterizada pela falência de diferentes glândulas endócrinas. Tal explicação para a associação da DAIT com outras doenças autoimunes considera influências genéticas e ambientais (RAGUSA et al., 2019).

Liontiris e Mazokopakis (2017) citaram a relação entre DAIT e doença celíaca, que poderia ser explicada em parte devido à imunossensibilidade aumentada de pacientes celíacos, como parte de uma síndrome poliglandular autoimune, pela deficiência de elementos essenciais como selênio e iodo causada pela má absorção, ou devido à anticorpos, sendo recomendável que pacientes com DAIT sejam testados para tal condição clínica.

Selênio

Existem hipóteses de que a deficiência de selênio poderia estar associada à autoimunidade tireoidiana, além de existir a possibilidade de que a suplementação com selênio possa ser benéfica (VALEA; GEORGESCU, 2018; WIERSINGA, 2016).

Rayman (2019) também relacionou o selênio com as DAIT, incluindo a TH. Segundo a autora, existem evidências de que altos níveis séricos desse nutriente estariam associados com probabilidades significativamente menores de tireoidite autoimune. Ainda, embora o benefício clínico da suplementação com selênio não tenha sido confirmado para a autoimunidade tireoidiana, a autora defende que deva

ser garantido um consumo adequado desse nutriente, dada a sua importância para a saúde humana, e, particularmente, para a tireoide.

Tabagismo

Segundo TAYLOR et al. (2018), fumantes possuem redução de aproximadamente 30 a 45% na probabilidade de se tornarem positivos para TPO-Ab, além de uma prevalência 50% menor para hipotireoidismo subclínico, e 40% menor prevalência para hipotireoidismo manifesto, em relação a não fumantes.

Sawicka-Gutaj et al. (2014), afirmaram em seu estudo que existe a possibilidade de que a exposição à fumaça de cigarro possa inibir a produção de citocinas Th1 e levar ao aumento de resposta Th2. Como a TH é considerada uma doença predominantemente Th1, o efeito supressivo do ato de fumar sobre a resposta Th1 poderia explicar a diminuição do risco dessa doença entre fumantes. Entretanto, os autores também destacam a necessidade de mais estudos sobre esse aspecto.

Para Laurberg et al. (2013), o ato de parar de fumar está associado com um aumento acentuado, embora transiente, do risco de desenvolvimento de hipotireoidismo autoimune nos primeiros dois anos. Os mecanismos que poderiam explicar esse fato, segundo os autores, estariam relacionados com um excesso de iodeto transportado para a tireoide, danos teciduais mediados por espécies reativas de oxigênio, ou mesmo pela ação de mecanismos ainda não conhecidos que diminuem a atividade autoimune tireoidea.

Vitamina D

Segundo Tamer et al. (2011), a vitamina D é um importante regulador do sistema imune. No estudo conduzido pelos autores, pacientes com TH apresentaram níveis mais baixos de 25-hidroxivitamina D em comparação com participantes saudáveis, e a prevalência de insuficiência de vitamina D foi mais alta em pacientes com TH, sugerindo um possível papel desse nutriente em processos autoimunes. Entretanto, os autores recomendam a necessidade de mais estudos

para determinar se a insuficiência de vitamina D é um fator casual na patogênese da TH ou uma consequência da doença.

Sönmezgöz et al. (2016) concluíram em seu estudo que a taxa de deficiência de vitamina D é alta entre crianças com TH, e que a deficiência desse nutriente é comum em crianças acometidas com essa DAIT.

Kim (2016) encontrou evidências de que a insuficiência de vitamina D estaria associada com DAIT e TH, assim como com a progressão de dano aos tirócitos na TH.

5.4.3. Iodo

Importância do iodo na fisiologia tireoidiana

Analisando-se o papel do iodo no processo de síntese de T_3 e T_4 , pode-se verificar a existência da etapa que ocorre nos folículos tireoidianos. O iodeto (I^-) é um componente essencial para a síntese de tais hormônios. No interior das células foliculares tireoidianas, há a concentração intracelular seletiva de I^- por meio de um simportador de Na^+/I^- localizado na membrana basolateral da célula. Com o seu subsequente transporte através da membrana apical da célula, o iodeto é oxidado pela enzima TPO, assumindo uma forma reativa intermediária que se acopla a resíduos de tirosina específicos na tiroglobulina, que pode também ser encontrada na membrana apical. Tal processo de iodação da tiroglobulina é conhecido como organificação. A ligação de um I^- à resíduos de tirosina da TG gera a tirosina monoiodada (MIT), enquanto a adição de dois I^- gera a tirosina di-iodada (DIT). Após essa etapa, ocorre o mecanismo de acoplamento na TG, também catalisado pela TPO, no qual a associação de uma MIT com DIT produz T_3 , enquanto a ligação de duas DIT origina T_4 . A seguir, as moléculas de tireoglobulina com os hormônios tireoidianos são armazenadas no lúmen do folículo, sob a forma de coloide. Ao serem estimuladas pelo TSH, as células foliculares tireoidianas efetuam a endocitose desse coloide em compartimentos lisossômicos, nos quais a TG é degradada e há a liberação de MIT e DIT desacopladas, além de T_3 e T_4 livres que são secretadas no plasma, possibilitando, assim, sua ação fisiológica (GOLAN et al., 2018).

Evidências da influência do excesso de iodo no desenvolvimento da TH

De acordo com Lontiris e Mazokopakis (2017), mesmo um pequeno aumento no consumo de iodo poderia estar relacionado com um aumento da prevalência de autoimunidade tireoidiana. Como possíveis mecanismos dessa associação, os autores citaram que a apoptose das células foliculares tireoidianas presente no desenvolvimento da TH é provavelmente causada pela supressão da atividade autofágica, fato induzido pelo iodo em excesso. Ainda, o excesso de iodo aumentaria o infiltrado intratireoidiano de células Th17 e inibiria o desenvolvimento de células T regulatórias, enquanto desencadearia uma expressão anormal do ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral nos tirócitos, levando à apoptose e destruição do parênquima.

Palaniappan et al. (2017) também concluíram em seu estudo que existe uma possível associação entre consumo de iodo aumentado e tireoidite autoimune, sendo que o consumo excessivo de iodo pode desencadear a autoimunidade tireoidiana. Nesse estudo, os autores observaram que os níveis médios de iodo eram maiores em crianças com tireoidite autoimune juvenil, e que esse mesmo grupo também obteve probabilidade de 17.94 de apresentar excreção de iodo urinária $\geq 300 \mu\text{g/L}$ (valor considerado excessivo), em relação à crianças sem essa condição.

Aghini Lombardi et al. (2013), avaliaram a frequência e distribuição de doença tireoidiana após o início da suplementação de iodo em uma população vivendo em uma comunidade relativamente isolada do sul da Itália, comparando os dados de uma pesquisa realizada nessa comunidade em 1995 e de outra realizada em 2010. Constatou-se que a TH foi significativamente mais frequente em 2010, tanto em homens quanto em mulheres, e que em 2010 a prevalência da TH aumentou progressivamente com a idade.

Duan et al. (2018) encontraram evidências de que altos níveis de iodo e di-n-butil-ftalato (DBP) poderiam exacerbar a TH. Por um lado, DBP e altos níveis de iodo agravariam a resposta inflamatória no fígado, fortalecendo a ativação da proteína ativadora 1 (AP-1), que levaria a um aumento na expressão de globulina

ligadora de tiroxina (TGB). Isso influenciaria os níveis de hormônios tireoidianos livres no sangue, resultando em desequilíbrio tireoidiano hormonal e exacerbação de DAIT. Por outro lado, DBP e altos níveis de iodo também contribuiriam para a ativação de AP-1 na glândula tireoide, levando a um aumento dos níveis de interleucina-6 (IL-6), que resultaria em um aumento na expressão de IL-17, com agravamento da inflamação na tireoide.

Prováveis mecanismos de ação do iodo no desenvolvimento de doença tireoidiana autoimune

Luo et al. (2014) propuseram que o excesso de iodo poderia agir no desenvolvimento de doença tireoidiana autoimune por meio dos seguintes mecanismos: estimulação da resposta linfocítica na tireoide, indução de lesão oxidativa no tecido tireoidiano, ou influenciando a autoantigenicidade da tiroglobulina. Segundo os autores, as espécies reativas de oxigênio redundantes geradas durante a captura, oxidação e organificação do iodo em excesso nos tirócitos (provavelmente devido a um defeito na maquinaria de processamento de iodo) poderiam gerar elevados níveis de estresse oxidativo, e, conseqüente, dano celular. Esse dano poderia estimular os tirócitos, de forma semelhante a um padrão molecular associado a perigo, a produzir e secretar citocinas e quimiocinas. Então, linfócitos seriam recrutados para a tireoide, onde poderiam encontrar os principais autoantígenos tireoidianos, incluindo a tiroglobulina. Modificações causadas pelo excesso de iodo poderiam alterar a conformação da molécula de tiroglobulina, de forma a facilitar sua apresentação antigênica por células apresentadoras de antígenos profissionais, assim como por tirócitos que expressam MHC, e o seu reconhecimento por células T. Portanto, o iodo em excesso poderia eventualmente resultar em uma intolerância patológica a autoantígenos tireoidianos e o desenvolvimento de tireoidite.

Brasil: histórico da política de iodação do sal e TH

Em 1953 houve o início da política de iodação do sal no Brasil, embora restrita a áreas deficientes em iodo. Somente em 1956 o sal iodado foi

disponibilizado para toda a população. Em 1974, a quantidade de iodo no sal para consumo humano foi estabelecida em 10 mg iodo/kg sal. Em 1995, foi definido que todo sal para consumo humano deveria ser iodado de acordo com os limites estabelecidos pelo Ministério da Saúde (nessa época, 40 a 60 mg iodo/kg sal). Em 1998, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aumentou a concentração para 40 a 100 mg iodo/kg sal, porém, em 2003, decidiu diminuir para 20 a 60 mg iodo/kg sal. Tal diminuição foi realizada pois, de 1998 até 2003, comprovou-se que a população brasileira foi submetida a um consumo excessivo de iodo, de acordo com os dados de excreção urinária de iodo e conteúdo de iodo no sal excessivos obtidos na época. Esse período de exposição excessiva (1998 a 2003), inclusive, pode ser considerado um possível fator ambiental influenciador de uma alta prevalência tanto da TH, quanto do hipertireoidismo induzido por iodo (MEDEIROS-NETO, 2009). Em 2013, a Diretoria Colegiada da ANVISA aprovou a faixa de iodo no sal de 15mg/kg a 45 mg/kg (ANVISA, 2013).

Como exemplo de concordância com os fatos apresentados anteriormente sobre o impacto da política de iodação do sal no Brasil, um estudo realizado por Camargo et al. (2006) concluiu que a exposição a um alto consumo de iodo ocorrido no país, especialmente na época de iodação mandatória do sal de 40 a 100 mg iodo/Kg, pode ter contribuído para o aumento da prevalência de tireoidite autoimune crônica na população urbana da região metropolitana de São Paulo. Observou-se um aumento na prevalência de tireoidite autoimune crônica nessa área de 9.4% (segundo dados de 1994) para 17.6%.

6. CONCLUSÃO(ÕES)

A Tireoidite de Hashimoto é uma doença que vem sendo cada vez mais estudada ao longo dos últimos anos. Trata-se de um importante quadro clínico, visto sua ampla distribuição global e os impactos relacionados com o desenvolvimento de hipotireoidismo.

Entretanto, embora existam cada vez mais informações que contribuam para o esclarecimento de seu mecanismo fisiopatológico, faltam dados epidemiológicos mais precisos e atualizados provenientes de regiões em

desenvolvimento, como a África, a América do Sul (incluindo o Brasil) e o Sudeste Asiático. Ainda considerando esse aspecto, em nível mundial, dados relacionados com a incidência e prevalência específica da TH também precisam de mais estudos, pois muitas vezes as informações apresentadas relacionam-se com doenças autoimunes tireoidianas de maneira geral ou com o hipotireoidismo.

Com relação aos fatores genéticos e ambientais que podem influenciar o desenvolvimento de TH, um número e variedade consideráveis de candidatos foram obtidos. Nesse contexto, é importante considerar que as características únicas de um país ou região (fatores socioculturais, geográficos, ambientais e genético populacionais) podem influenciar o desenvolvimento de algum dos aspectos genéticos e ambientais apresentados, contribuindo com o desencadeamento e progressão da TH. Essa relação, inclusive, pode ajudar a explicar a variação epidemiológica mundial dessa doença.

Para um dos fatores ambientais mais amplamente aceito como relacionado ao desenvolvimento da TH, o consumo excessivo de iodo, merece destaque a importância de se realizar um monitoramento tanto de seus níveis séricos populacionais (no sentido de evitar sua carência ou excesso), quanto dos programas de iodação obrigatórios de sal, quando existentes, visto o exemplo da política brasileira e suas consequências.

Por fim, a observância da presença de algum(ns) dos fatores genéticos e/ou ambientais apresentados neste trabalho em uma população pode servir como alerta e ponto de partida para o desenvolvimento de programas governamentais educativos e preventivos contra a Tireoidite de Hashimoto. Vale lembrar que um cuidadoso estudo de planejamento, projeção dos impactos, e monitoramento dos resultados sempre deve ser realizado em qualquer política pública, para evitar desfechos negativos de curto, médio ou longo prazo que possam afetar a população.

7. BIBLIOGRAFIA

AGHINI LOMBARDI, F.; FIORE, E.; TONACCHERA, M.; ANTONANGELI, L.; RAGO, T.; FRIGERI, M.; PROVENZALE, A. M.; MONTANELLI, L.; GRASSO, L.; PINCHERA, A.; VITTI, P. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 98, n. 3, p. 1031-1039, 2013. DOI: 10.1210/jc.2012-2960. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23436921/>. Acesso em: 01 setembro 2020.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Publicada a norma sobre iodação do sal para consumo humano**. 17 abril 2013. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2672113&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=publicada-a-norma-sobre-iodacao-do-sal-para-consumo-humano&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3DPublicada%2Ba%2Bnorma%2Bsobre%2Bioda%25C3%25A7%25C3%25A3o%2Bdo%2Bsal%2Bpara%2Bconsumo%2Bhumano.%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true. Acesso em: 12 outubro 2020.

BARIĆ, A.; BRČIĆ, L.; GRAČAN, S.; LOVRIĆ, V. T.; GUNJAČA, I.; ŠIMUNAC, M.; BREKALO, M.; BOBAN, M.; POLAŠEK, O.; BARBALIĆ, M.; ZEMUNIK, T.; PUNDA, A.; PERICA, V. B. Association of established hypothyroidism-associated genetic variants with Hashimoto's thyroiditis. **Journal of Endocrinological Investigation**, [s. l.], v. 40, n. 10, p. 1061-1067, 2017. DOI: 10.1007/s40618-017-0660-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28382505/>. Acesso em: 21 julho 2020.

BRČIĆ, L.; BARIĆ, A.; GRAČAN, S.; BRDAR, D.; LOVRIĆ, V. T.; VIDAN, N.; ZEMUNIK, T.; POLAŠEK, O.; BARBALIĆ, M.; PUNDA, A.; PERICA, V. B. Association of established thyroid peroxidase autoantibody (TPOAb) genetic variants with Hashimoto's thyroiditis. **Autoimmunity**, [s. l.], v. 49, n. 7, p. 480-485, 2016. DOI: 10.1080/08916934.2016.1191475. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27268232/>. Acesso em: 13 agosto 2020.

BRČIĆ, L.; BARIĆ, A.; GRAČAN, S.; BREKALO, M.; KALIČANIN, D.; GUNJAČA, I.; TORLAK LOVRIĆ, V.; TOKIĆ, S.; RADMAN, M.; ŠKRABIĆ, V.; MILJKOVIĆ, A.; KOLČIĆ, I.; ŠTEFANIĆ, M.; GLAVAŠ-OBROVAC, L.; LESSEL, D.; POLAŠEK, O.; ZEMUNIK, T.; BARBALIĆ, M.; PUNDA, A.;

BORASKA PERICA, V. Genome-wide association analysis suggests novel loci for Hashimoto's thyroiditis. **Journal of Endocrinological Investigation**, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 567-576, 2019. DOI: 10.1007/s40618-018-0955-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30284222/>. Acesso em: 14 junho 2020.

CAMARGO, R. Y. A.; TOMIMORI, E. K.; NEVES, S. C.; 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**, São Paulo , v. 61, n. 4, p. 307-312, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1807-59322006000400006>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1807-59322006000400006&script=sci_arttext. Acesso em: 21 setembro 2020.

CATUREGLI, P.; DE REMIGIS, A.; ROSE, N. R. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. **Autoimmunity Reviews**, [s. l.], v. 13, n. 4-5, p. 391-397, 2014. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434360/>. Acesso em: 08 junho 2020.

DUAN, J.; KANG, J.; DENG, T.; YANG, X.; CHEN, M. Exposure to DBP and high iodine aggravates autoimmune thyroid disease through increasing the levels of IL-17 and thyroid-binding globulin in wistar rats. **Toxicological Sciences**, [s. l.], v. 163, n. 1. p. 196-205, 2018. DOI: 10.1093/toxsci/kfy019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29385629/>. Acesso em: 19 julho 2020.

FARIDUDDIN, M. M.; SINGH, G. Thyroiditis. *In*: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310435/>. Acesso em: 07 julho 2020.

GERENOVA, J.; STANILOVA, S. IL-12B and IL-10 gene polymorphisms in the development of Hashimoto's thyroiditis. **International Journal of Immunogenetics**, [s. l.], v. 43, n. 6, p. 397-403, 2016. DOI: 10.1111/iji.12293. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27774749/>. Acesso em: 04 agosto 2020.

GOLAN, D. E.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. 950 p.

HORI, T.; OHNISHI, H.; KADOWAKI, T.; KAWAMOTO, N.; MATSUMOTO, H.; OHARA, O.; FUKAO, T. Autosomal dominant Hashimoto's thyroiditis with a mutation in TNFAIP3. **Clinical Pediatric**

Endocrinology, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 91-96, 2019. DOI: 10.1297/cpe.28.91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384100/>. Acesso em: 10 junho 2020.

KIM, Dohee. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. **Hormones**, Atenas, v. 15, n. 3, p. 385-393, 2016. DOI: 10.14310/horm.2002.1681. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27394703/>. Acesso em: 11 agosto 2020.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. **Robbins e Cotran: Patologia - bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1458 p.

LAURBERG, P.; ANDERSEN, S.; PEDERSEN, I. B.; KNUDSEN, N.; CARLÉ, A. Prevention of autoimmune hypothyroidism by modifying iodine intake and the use of tobacco and alcohol is manoeuvring between Scylla and Charybdis. **Hormones**, Atenas, v. 12, n. 1, p. 30-38, 2013. DOI: 10.1007/BF03401284. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23624129/>. Acesso em: 11 setembro 2020.

LIONTIRIS, M. I.; MAZOKOPAKIS, E. E. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. **Hellenic Journal of Nuclear Medicine**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 51-56, 2017. DOI: 10.1967/s002449910507. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28315909/>. Acesso em: 26 julho 2020.

LUO, Y.; KAWASHIMA, A.; ISHIDO, Y.; YOSHIHARA, A.; ODA, K.; HIROI, N.; ITO, T.; ISHII, N.; SUZUKI, K. Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 12895-12912, 2014. DOI: 10.3390/ijms150712895. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25050783/>. Acesso em: 28 setembro 2020.

MCPHEE, S. J.; GANONG, W. F. **Fisiopatologia da doença: Uma introdução à medicina clínica**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2011. 651 p. Recurso eletrônico.

MEDEIROS-NETO, Geraldo. Iodine nutrition in Brazil: where do we stand?. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 53, n. 4, p. 470-474, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000400014>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302009000400014&script=sci_arttext. Acesso em: 22 setembro 2020.

PALANIAPPAN, S.; SHANMUGHAVELU, L.; PRASAD, H. K.; SUBRAMANIAM, S.; KRISHNAMOORTHY, N.; LAKKAPPA, L. Improving iodine nutritional status and increasing prevalence of autoimmune thyroiditis in children. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 85-89, 2017. DOI: 10.4103/2230-8210.195996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28217504/>. Acesso em: 02 agosto 2020.

PYZIK, A.; GRYWALSKA, E.; MATYJASZEK-MATUSZEK, B.; ROLIŃSKI, J. Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far?. **Journal of Immunology Research**, [s. l.], v. 2015, 2015. DOI: 10.1155/2015/979167. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000316/>. Acesso em: 07 julho 2020.

RAGUSA, F.; FALLAHI, P.; ELIA, G.; GONNELLA, D.; PAPARO, S. R.; GIUSTI, C.; CHURILOV, L. P.; FERRARI, S. M.; ANTONELLI, A. Hashimotos' Thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 33, n. 6, 2019. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101367. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812326/>. Acesso em: 14 julho 2020.

RAYMAN, Margaret P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. **Proceedings of the Nutrition Society**, [s. l.], v. 78, n. 1, p. 34-44, 2019. DOI: 10.1017/S0029665118001192. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30208979/>. Acesso em: 17 junho 2020.

SAWICKA-GUTAJ, N.; GUTAJ, P.; SOWIŃSKI, J.; WENDER-OŻEGOWSKA, E.; CZARNYWOJTEK, A.; BRAŻERT, J.; RUCHAŁA, M. Influence of cigarette smoking on thyroid gland – an update. **Endokrynologia Polska**, [s. l.], v. 65, n. 1, p. 54-62, 2014. DOI: 10.5603/EP.2014.0008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24549603/>. Acesso em: 23 agosto 2020.

SGARBI, J. A.; MACIEL, R. M. B. Patogênese das doenças tiroidianas autoimunes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 53, n. 1, p. 5-14, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000100003>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-27302009000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 08 junho 2020.

SIEGMANN, E. M.; MÜLLER, H. H. O.; LUECKE, C.; PHILIPSEN, A.; KORNHUBER, J.; GRÖMER, T. W. Association of depression and anxiety disorders with autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 75, n. 6, p. 577-584, 2018. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0190. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29800939/>. Acesso em: 18 julho 2020.

SONG, R. H.; LI, Q.; WANG, W.; YAO, Q. M.; SHAO, X. Q.; ZHANG, J. A. Variants of interleukin-22 gene confer predisposition to autoimmune thyroid disease. **International Journal of Endocrinology**, [s. l.], v. 2017, 2017. DOI: 10.1155/2017/3428236. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28839453/>. Acesso em: 20 julho 2020.

SÖNMEZGÖZ, E.; OZER, S.; YILMAZ, R.; ÖNDER, Y.; BÜTÜN, I.; BILGE, S. Hypovitaminosis D in children with Hashimoto's Thyroiditis. **Revista médica de Chile**, Santiago, v. 144, n. 5, p. 611-616, 2016. DOI: 10.4067/S0034-98872016000500009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27552012/>. Acesso em: 10 agosto 2020.

TAMER, G.; ARIK, S.; TAMER, I.; COKSERT, D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. **Thyroid**, [s. l.], v. 21, n. 8, p. 891-896, 2011. DOI: 10.1089/thy.2009.0200. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751884/>. Acesso em: 16 setembro 2020.

TAYLOR, P. N.; ALBRECHT, D.; SCHOLZ, A.; GUTIERREZ-BUEY, G.; LAZARUS, J. H.; DAYAN, C. M.; OKOSIEME, O. E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 301-316, 2018. DOI: 10.1038/nrendo.2018.18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29569622/>. Acesso em: 08 junho 2020.

VALEA, A.; GEORGESCU, C.E. Selenoproteins in human body: focus on thyroid pathophysiology. **Hormones**, Atenas, v. 17, n. 2, p. 183-196, 2018. DOI: 10.1007/s42000-018-0033-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29873029/>. Acesso em: 05 julho 2020.

VITA, R.; CERNARO, V.; BENVENGA, S. Stress-induced hashitoxicosis: case report and relative HLA serotype and genotype. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 65, n. 6, p. 830-833, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.65.6.830>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31340312/>. Acesso em: 11 junho 2020.

WANG, K.; WEI, H.; ZHANG, W.; LI, Z.; DING, L.; YU, T.; TAN, L.; LIU, Y.; LIU, T.; WANG, H.; FAN, Y.; ZHANG, P.; SHAN, Z.; ZHU, M. Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive anti-thyroglobulin antibody and hypothyroidism: a cross-sectional study. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 9904, 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-28362-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967483/>. Acesso em: 27 junho 2020.

WIERSINGA, Wilmar M. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. **Endocrinology and Metabolism**, Seoul, v. 31, n. 2, p. 213-222, 2016.

DOI: doi: 10.3803/EnM.2016.31.2.213. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184015/>. Acesso em: 08 junho 2020.

YAO, Q.; WANG, B.; QIN, Q.; JIA, X.; LI, L.; ZHANG, JA. Genetic Variants in TMEM39A Gene Are Associated with Autoimmune Thyroid Diseases. **DNA and Cell Biology**, [s. l.], v. 38, n. 11, p. 1249-1256, 2019. DOI: 10.1089/dna.2019.4872. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553233/>. Acesso em: 07 junho 2020.

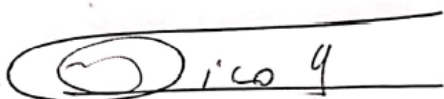
ZALETEL, K.; GABERŠČEK, S. Hashimoto's Thyroiditis: from genes to the disease. **Current Genomics**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 576-588, 2011. DOI: 10.2174/138920211798120763. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22654557/>. Acesso em: 06 setembro 2020.

8. ANEXOS

Não aplicável.

Isabela Nishida 15/OUT/2020

Data e assinatura do aluno(a)

 15/10/2020

Data e assinatura do orientador(a)