



Aspectos imunopatológicos da tireoidite de hashimoto

Immunopathological aspects of hashimoto's thyroiditis

DOI: 10.56238/isevjhv2n4-019

Recebimento dos originais: 17/07/2023

Aceitação para publicação: 08/08/2023

Thyanne Gabryelle Moreira dos Santos

Faculdade Metropolitana de Rondônia

Eliara Orlando

Faculdade Metropolitana de Rondônia

Alicy Hellen Soares Alves

Faculdade Metropolitana de Rondônia

Amanda Cavalcante Lima Luna

Faculdade Integradas Aparício Carvalho

Thaynah Borges de Andrade

Faculdade Metropolitana de Rondônia

Yanne de Lima Santana

Faculdade Metropolitana de Rondônia

Mariana Bezerra dos Santos

Docente Centro Universitário São Lucas-AFYA

Giseli Nobres da Silva Freitas

Docente do Centro Universitário Aparício Carvalho

RESUMO

A tireoidite de Hashimoto, ou tireoidite linfocítica crônica, é uma doença autoimune, que tem como principal característica a inflamação da glândula tireóide, sendo resultado de um erro no sistema imunológico. Nessa doença, o corpo produz anticorpos contra as células da tireoide que causam a destruição ou a perda da função da glândula. Este estudo tem por objetivo realizar uma revisão integrativa para descrever o estado atual do conhecimento sobre o processo imunopatológico envolvido na Tireoidite de Hashimoto (TH), de modo que a pesquisa concentrou-se na compreensão da resposta imune desencadeada na TH. Ainda visa esclarecer a sua fisiopatologia e a sua importância no entendimento da resposta exacerbada do organismo diante dessa doença autoimune. Trata-se de uma revisão bibliográfica a qual utiliza artigos indexados e disponíveis na íntegra gratuitamente, publicados entre 2019 e 2023, na U.S. National Library of Medicine (NLM), no Google Scholar e na Scientific Electronic Library Online (SCIELO).

Palavras-chave: Tireoide, Sistema imunológico, Doença autoimune.

1 INTRODUÇÃO

O desequilíbrio do sistema imunológico gerando como consequência um ataque autoimune a glândula da tireoide é o que denominamos de doença autoimune da tireoide (AIDT), constituindo o grupo mais comum de doenças autoimunes (BOUTZIOS et al., 2022). Dentre esse grupo, destaca-se a tireoidite de Hashimoto, que de acordo com Ilnatowicz et al. (2021), é constituída por uma infiltração linfocítica com altos níveis de autoanticorpos tireoidianos, como o anticorpo peroxidase tireoidiana (TPOAb), sendo essa enzima responsável por catalisar a produção do hormônio tireoidiano, e o anticorpo tireoglobulina (TgAb), que é a proteína que os hormônios tireoidianos são sintetizados pela iodação de seus resíduos de tirosina. Desse modo, ocorre redução da produção dos hormônios tireoidianos, ocasionando o hipotireoidismo, e possuindo manifestações clínicas que incluem fadiga, aumento do peso, constipação, pele seca, depressão, dores musculares e aumento da sensibilidade ao frio (CHIOVATO et al., 2019).

A tireoidite de Hashimoto possui incidência de 0,3 a 1,5 casos por 1.000 pessoas, tendo maior risco de acometimento em mulheres do que entre os homens. A frequência entre caucasianos é maior do que em relação aos negros, além da sua incidência aumentar com a idade (RAGUZA et al., 2019). Ademais, segundo o estudo de Qiu et al. (2021), a etiologia da TH é multifatorial, sendo atribuída a fatores genéticos, ambientais e nutricionais, porém sua patogênese não é totalmente compreendida.

Nesse contexto, devido a sua grande incidência, das diversas teorias e argumentações que existem visando compreender o mecanismo de origem e desenvolvimento da destruição da glândula, faz-se necessário mais estudos visando a compressão dos mecanismos imunológicos que desencadeiam esse quadro com exatidão, visto que apesar das variadas pesquisas realizadas nos últimos anos, os resultados ainda são questionáveis e permanecem incompletos. Sendo assim, o objetivo desta revisão é descrever o estado atual do conhecimento sobre o processo imunopatológico envolvido na tireoidite de Hashimoto e suas perspectivas, por meio das publicações científicas, além de estimular pesquisadores a continuarem investigando e aprofundarem seus estudos a fim de compreender com precisão seu papel (BOGUSLAWKA et al., 2022).

2 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão bibliográfica, utilizando artigos indexados, publicados entre 2019 e 2023, na U.S. National Library of Medicine (NLM), no Google Scholar e na Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Artigos que possuam o texto completo disponível em inglês

foram incluídos. Para realizar a pesquisa nas plataformas, os descritores utilizados foram: Hashimoto's Thyroiditis Autoimmunity; Hashimoto Thyroiditis Autoimmune Antibodies; Hashimoto Thyroiditis pd1 pd11. Na BDTD, foi selecionada a opção "Todos os Campos" entre os descritores na "Busca Avançada", com filtro de ilustração "Sem preferência". No banco de buscas do Google Acadêmico, foi selecionada a opção "Pesquisa Avançada", cujo critério foi a presença de todos os descritores no campo "Anywhere in the Article". No PUBMED, em modo avançado, os artigos foram selecionados utilizando o filtro "AND" entre os descritores. Em SCIELO, a incorporação dos trabalhos também usou os descritores separados pelo filtro "AND" na modalidade de "Pesquisa Avançada". Após essa primeira seleção, um total de 3796 trabalhos acadêmicos foram encontrados, de modo que uma apuração mais específica foi realizada utilizando como parâmetro a leitura do título de cada material bibliográfico, selecionando aqueles que possuíam correlação com as palavras-chave ou com a temática da tireoidite. Diante disso, restaram 46 artigos que seguiram para a análise do resumo, permanecendo 30 produções destinadas à leitura completa. Por fim, o critério de seleção foram trabalhos científicos que apresentassem conteúdo condizente com o objetivo da pesquisa, sendo incluídos para a composição deste artigo 19 produções.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise dos artigos selecionados para este estudo, verificou-se que a resposta imune desencadeada na Tireoidite de Hashimoto (TH) ainda é parcialmente obscura. Entretanto, não restam dúvidas sobre sua complexidade e multifatorialidade, na qual os fatores genéticos contribuem com cerca de 70 a 80% da patogenicidade e os fatores ambientais com cerca de 20 a 30% (VILAR, 2021). Sendo assim, é importante salientar que segundo Dias et al. (2022) as células da tireóide podem ser atacadas pela equivocada resposta imunológica adaptativa celular e humoral.

Na TH a ativação exacerbada dos linfócitos T CD4 pode desencadear uma resposta imune exagerada induzindo a infiltração linfocitária na tireoide e aumentando as concentrações séricas do anticorpo antitireoperoxidase (Anti-TPO) e do anticorpo antitireoglobulina (RALLI et al., 2020). De acordo com Zhang et al., (2022) três tipos de células tireoidianas, facilitam percurso dos linfócitos do tecido sanguíneo para a tireóide, as células endoteliais ACR1+, os miofibroblastos CCL21+ e os fibroblastos CCL21+. Além disso, as células apresentadoras de antígeno, como macrófagos e células dendríticas, expressam níveis altos de IL-1 β no tecido tireoidiano, contribuindo para a sua destruição.

As células T reguladoras (Tregs) exercem a capacidade de imunossupressão a respostas imunes excessivas, e o estudo de HU et al. (2019) sugere que a redução da efetividade das células Tregs e a expressão exagerada de Helios e PD-1 possa contribuir para a patogênese da Tireoidite de Hashimoto. O estudo então sugere que a regulação das células Treg in vivo podem evitar a progressão da doença. Para tanto, a suplementação de selênio em pacientes com níveis inferiores a 120 mg/L pode aumentar a capacidade do efeito antioxidante e aumentar a ativação das células T reguladoras in vivo, além de reduzir os níveis de anti-TPO e anti-tireoglobulina (HU et al., 2021).

Além das células Treg, o sistema imunológico conta com vários pontos de verificação (moléculas) para limitar o dano tecidual e manter a homeostase corporal durante as respostas imunes, sendo um desses pontos de verificação a via PD-1/PD-L1. O tratamento com imunobiológicos da via PD-1/PD-L1 já é utilizado em tratamento de câncer, e modelos experimentais mostram que se trata de uma abordagem promissora no tratamento das doenças autoimunes da tireoide (ÁLVAREZ et al., 2019) (ÁLVAREZ et al., 2023).

Assim que os linfócitos TCD4 são sensibilizados e recebem os fragmentos proteicos do tecido tireoidiano inicia-se a formação dos anticorpos séricos característicos para o diagnóstico da TH, principalmente antitireoglobulina (TGAb), antitireoperoxidase (TPOAb) e os anticorpos do receptor de TSH (TRAB) (WALISZEWSKA-PROSÓŁ e EJMA, 2022). Bogusławska (2022) afirma que, anti-tireoglobulina é o maior e mais abundante auto antígeno da glândula tireóide, e que em contraste, o TRAB (anticorpo contra TSH) é amplamente expresso em tecidos e células extra tireoidianos.

Todavia, Waliszewska-Prosól e Ejma (2022) citam outras imunoglobulinas que também estão presentes na TH agindo contra: trocador de ânions apical de pendrina (anti-PDS) e simporte basolateral de sódio-iodeto (Na-I symporter, ou NIS). Estudo clínico realizado para verificar a utilidade diagnóstica com a avaliação dos autoanticorpos dessas proteínas transmembrana observou uma prevalência do anti-PDS semelhante nos pacientes estudados e nos pacientes controle (7,7% x 5,0%), o que demonstra não ter ainda valor diagnóstico. Porém, o anti-NIS foi mais prevalente nos pacientes estudados do que nos pacientes controle (7,7% x 1,8%) evidenciando potencial relevância dessa imunoglobulina nas doenças autoimunes da tireoide, como a TH (ELEFTHERIADOU et al., 2020).

Os níveis séricos dos anticorpos têm correlação com a atividade da doença, agindo citotóxicamente para a destruição do tecido tireoidiano e além disto, inclui o aumento da produção de citocinas como IFN- γ e TNF- α que aumentam a função das células T CD4⁺ e T CD8⁺ (KALANTAR et al., 2019).

As principais descobertas desta análise, apontaram que resposta imune demasiada, pode comprometer as células T reguladoras (Tregs), que são importantes para a homeostase corpórea, a qual é mantida também por proteína, como: PD-1/PD-L1, sendo que a terapêutica com imunobiológicos já é aplicável contra o câncer, e amostras experimentais apontam tratar-se de um enfoque esperançoso para tratar doenças autoimunes da tireoide (ZAKE, et al., 2019). Todavia, o comprometimento das células T reguladoras enfraquecem as defesas do organismo.

Considerando as implicações da Tireoidite de Hashimoto, as limitações deste estudo correspondem, principalmente, às poucas referências disponíveis acerca dos mecanismos imunopatológicos desta patologia, que corroboram a importância do incentivo a esses estudos frente o promissor crescente do tratamento de doenças autoimunes e cânceres com imunobiológicos.

4 CONCLUSÃO

Este estudo revela que a etiologia da Tireoidite Hashimoto não é totalmente elucidada, embora possua interação entre os elementos genéticos, fatores ambientais e influências epigenéticas. Assim, é de suma relevância abordar a ativação dos linfócitos T CD4 e T CD8, das células T reguladoras, dos anticorpos séricos antitireoglobulina (TGAb) / antitireoperoxidase (TPOAb), anticorpos do receptor de TSH (TRAB), da via PD-1/PD-L1 e das citocinas como IFN- γ e TNF- α , em que se revela a complexa rede de mecanismos que operam ao nível celular para restringir a autoimunidade. Ademais, há outras imunoglobulinas que estão agindo revertendo o trocador de ânions apical de pendrina (anti-PDS) e o simporte basolateral de sódio-iodeto, destacando-se o anti-NIS, presente nas doenças autoimune da tireoide.

Dessa forma, diversos mecanismos imunopatológicos são utilizados nas doenças autoimunes, porém a comunidade científica ainda carece de estudos esclarecedores para esclarecer integralmente a patogenia da Tireoidite Hashimoto. Logo, como consequência, interfere no desenvolvimento e protocolo do tratamento com imunobiológicos na TH. Diante do exposto, salientamos a importância dos pesquisadores priorizarem essa temática, contribuindo de forma significativa para o tratamento dessa doença, promovendo uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ-SIERRA, Daniel et al. Analysis of the PD-1/PD-L1 axis in human autoimmune thyroid disease: insights into pathogenesis and clues to immunotherapy associated thyroid autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, v. 103, p. 102285, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.05.013>. Acesso em: 06 mar 2023.

ÁLVAREZ-SIERRA, Daniel et al. Thyroid cells from normal and autoimmune thyroid glands suppress T lymphocytes proliferation upon contact revealing a new regulatory inhibitory type of interaction independent of PD1/PDL1. *Journal of Autoimmunity*, v. 136, p. 103013, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103013>. Acesso em: 06 mar 2023.

BOGUSŁAWSKA, Joanna et al. Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity. *European thyroid journal*, v. 11, n. 1, p. e210024, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1530%2FETJ-21-0024>. Acesso em: 06 mar 2023.

BOUTZIOS, Georgios et al. Hashimoto Thyroiditis, Anti-Parietal Cell Antibodies: Associations With Autoimmune Diseases and Malignancies. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389%2Ffendo.2022.860880>. Acesso em: 10 mar 2023.

CHIOVATO, Luca; MAGRI, Flavia; CARLÉ, Allan. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Advances in therapy*, v. 36, p. 47-58, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01080-8>. Acesso em: 10 mar 2023.

DIAS, Diogo Stelito Rezende et al. Hypothyroidism: from pathophysiology to treatment. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 3, p. 20298-20305, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv8n3-301>. Acesso em: 04 mar 2023.

ELEFThERIADOU, Anna-Maria et al. Re-visiting autoimmunity to sodium-iodide symporter and pendrin in thyroid disease. *European Journal of Endocrinology*, v. 183, n. 6, p. 571-580, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0566>. Acesso em: 06 mar 2023.

HU, Yifang et al. Analysis of regulatory T cell subsets and their expression of Helios and PD-1 in patients with Hashimoto thyroiditis. *International Journal of Endocrinology*, v. 2019, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/5368473>. Acesso em: 04 mar 2023.

HU, Yifang et al. Effect of selenium on thyroid autoimmunity and regulatory T cells in patients with Hashimoto's thyroiditis: A prospective randomized-controlled trial. *Clinical and Translational Science*, v. 14, n. 4, p. 1390-1402, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cts.12993>. Acesso em: 24 fev 2023.

IHNATOWICZ, Paulina et al. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Annals of agricultural and environmental medicine*, v. 27, n. 2, p. 184-193, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.26444/aaem/112331>. Acesso em: 10 mar 2023.

KALANTAR, K. et al. Association of Foxp3 gene variants with risk of Hashimoto's thyroiditis and correlation with anti-Tpo antibody levels. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, v. 15, n. 4, p. 423, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4183%2Faeb.2019.423>. Acesso em: 06 mar 2023.



QIU, Kangli et al. Integrative Analyses of Genes Associated with Hashimoto's Thyroiditis. *Journal of Immunology Research*, v. 2021, p. 1-9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/8263829>. Acesso em: 11 mar 2023.

RAGUSA, Francesca et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 33, n. 6, p. 101367, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>. Acesso em: 10 mar 2023.

RALLI, Massimo et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews*, v. 19, n. 10, p. 102649, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>. Acesso em: 24 fev 2023.

RAYMAN, Margaret P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, v. 78, n. 1, p. 34-44, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/s0029665118001192>. Acesso em: 24 fev 2023.

VILAR, L. *Endocrinologia clínica*, 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

WALISZEWSKA-PROSÓŁ, Marta; EJMA, Maria. Hashimoto Encephalopathy—Still More Questions than Answers. *Cells*, v. 11, n. 18, p. 2873, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells11182873>. Acesso em: 24 fev 2023.

ZAKE, Tatjana *et al.* Immunological Mechanisms of Autoimmune Thyroid Diseases: A Shift in The Traditional TH1/TH2 Paradigm. *The Journal of Latvian Academy of Sciences* v. 73, n. 2, p. 67-77, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2478/prolas-2019-0012>. Acesso em 13 mar. 2023.

ZHANG, Qian-Yue et al. Lymphocyte infiltration and thyrocyte destruction are driven by stromal and immune cell components in Hashimoto's thyroiditis. *Nature Communications*, v. 13, n. 1, p. 775, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28120-2>. Acesso em: 24 fev 2023.