

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



A Importância da Alimentação na Tiroidite de Hashimoto

Bárbara Coelho Tomás

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduardo Figueira, Categoria Professora Auxiliar com Agregação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



A Importância da Alimentação na Tiroidite de Hashimoto

Bárbara Coelho Tomás

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduardo
Figueira, Categoria Professora Auxiliar com Agregação

2023

Agradecimentos

A realização desta monografia e do Mestrado Integrado só foi possível devido ao apoio da minha família, amigos e orientadora.

Deixo um agradecimento especial aos meus pais e à minha irmã, pelo vosso amor e carinho, por acreditarem sempre em mim, e me incentivarem nos momentos de maior ansiedade e desmotivação, e por serem o meu maior apoio durante todos os desafios na minha vida. Agradeço também ao resto da minha família, por me terem apoiado durante este percurso com toda a compreensão e carinho.

Agradeço ao Henrique pelo amor e compreensão durante todo o meu percurso académico e pela paciência infinita que teve em me ouvir, por ter acreditado em mim e na minha capacidade de resiliência, mesmo nos maiores desafios, e por ter sempre uma palavra de força nos momentos em que mais precisei.

Gostaria também de agradecer a todos os meus amigos, que trouxe e fiz nesta faculdade, por toda a paciência, apoio, amizade, alegria e momentos partilhados durante esta caminhada.

Por fim, agradeço à minha orientadora Professora Doutora Maria Eduardo Figueira, pela sua ajuda, disponibilidade e atenção para a realização desta dissertação.

Resumo

A Tiroidite de Hashimoto (HT) é uma doença crónica de natureza autoimune, caracterizada pela infiltração celular linfóide na glândula tiroideia, com subsequente atrofia gradual da tiroide e pela presença dos anticorpos. Como consequência, esta condição conduz ao desenvolvimento do hipotireoidismo, distúrbio marcado por uma atividade metabólica reduzida nos vários tecidos do organismo. A HT é considerada a doença autoimune mais comum, com uma prevalência mundial de 10 a 20% e tem vindo a revelar-se um problema de saúde pública a nível global. A presença de sintomas na HT está diretamente associada à evolução do hipotireoidismo e são bastante inespecíficos, tornando-os difíceis de identificar, visto que também se assemelham às manifestações normais do envelhecimento.

A Hashimoto é uma doença multifatorial e complexa no que diz respeito à sua etiologia, para a qual contribuem fatores genéticos, ambientais e existenciais, que juntos promovem o processo autoimune. As evidências mais recentes sugerem que as alterações da microbiota intestinal desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e progresso da HT e que a disbiose intestinal, o supercrescimento bacteriano e o aumento da permeabilidade intestinal favorecem o desenvolvimento desta doença autoimune. Paralelamente, vários artigos recentes mostram que os oxidantes estão aumentados e os antioxidantes diminuídos nos pacientes com Hashimoto, em comparação com indivíduos saudáveis.

Além do tratamento farmacológico, vários artigos sugerem que a Tiroidite de Hashimoto deve ser complementada com mudanças nos hábitos alimentares, e uma vez que, os défices nutricionais são comuns em pacientes com HT, o controlo nutricional é considerado essencial para a gestão desta doença. A dietoterapia para a Tiroidite de Hashimoto é focada na modulação do sistema imunológico através de uma dieta anti-inflamatória. De acordo com o conhecimento atual, o padrão de dieta mediterrânica é o mais benéfico para pacientes com HT, pois possui um efeito protetor devido às suas propriedades antioxidantes.

Palavras-chave: Hashimoto, Nutrição, Microbiota, Dieta, Autoimunidade

Abstract

Hashimoto's Thyroiditis (HT) is a chronic autoimmune disease characterized by lymphoid cell infiltration in the thyroid gland, with subsequent gradual thyroid atrophy and the presence of antibodies. Consequently, this condition leads to the development of hypothyroidism, a disorder marked by reduced metabolic activity in the body's various tissues. HT is considered to be the most common autoimmune disease, with a worldwide prevalence of 10 to 20%, and has become a global public health problem. The presence of symptoms in HT is directly associated with the progression of hypothyroidism and are very non-specific, making them difficult to identify, as they also resemble the normal manifestations of ageing.

Hashimoto's is a multifactorial and complex disease in terms of its etiology, to which genetic, environmental, and existential factors contribute, which together promote the autoimmune process. The most recent evidence suggests that changes in the intestinal microbiota play a fundamental role in the development and progress of HT and that intestinal dysbiosis, bacterial overgrowth and increased intestinal permeability favor the development of this autoimmune disease. At the same time, several recent articles show that oxidants are increased, and antioxidants decreased in patients with Hashimoto's, compared to healthy individuals.

In addition to pharmacological treatment, several articles suggest that Hashimoto's Thyroiditis should be complemented with changes in dietary habits, and since nutritional deficits are common in patients with HT, nutritional control is considered essential for the management of this disease. Diet therapy for Hashimoto's Thyroiditis is focused on modulating the immune system through an anti-inflammatory diet. According to current knowledge, the Mediterranean diet pattern is the most beneficial for patients with HT, as it has a protective effect due to its antioxidant properties.

Keywords: Hashimoto, Nutrition, Microbiota, Diet, Autoimmunity

Glossário de Abreviaturas

AGCCs - Ácidos gordos de cadeia curta

Anti- TG – Anticorpos contra a tiroglobulina

Anti-TPO - Anticorpos contra a peroxidase

APC - Células apresentadoras de antígeno

DC – Doença celíaca

DIT - Di-iodotirosina

Fe – Ferro

FOS – Fruto-oligossacarídeos

FT3 - Triiodotironina livre

FT4 - Tiroxina livre

GALT - Tecido linfático associado ao intestino

GOS – Galacto-oligossacarídeos

GP - Glutathione peroxidase

H₂O₂ - Peróxido de hidrogénio

HT – Tiroidite de Hashimoto

IFN- α - Interferão alfa

IFN- γ - Interferão gama

IL - Interleucina

LT4 - Levotiroxina sódica

MIT - Monoiodotirosinas

OMS - Organização Mundial de Saúde

ROS - Espécies reativas de oxigénio

rT3 - T3 reversa

Se - Selénio

T3 – Triiodotironina

T4 - Tiroxina

TBG - Globulina de ligação de tiroxina

TG - Tiroglobulina

Th1 - Linfócitos T *helper* 1

Th2 - Linfócitos T *helper* 2

TLR - *Toll-like receptors*

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

TPO - Peroxidase tiroidiana

Tregs - Linfócitos T reguladores

TRH - Hormona libertadora da tiotropina

TRX - Tioredoxina redutase

TSH - Hormona estimuladora da tiroide

Índice

1	Introdução	12
2	Materiais e Métodos.....	13
3	Tiroidite de Hashimoto	14
3.1	Diagnóstico.....	14
3.2	Malignidade	15
3.3	Sintomas e Manifestações Clínicas	15
3.4	Tratamento.....	16
3.5	Patogenia	16
3.6	Fatores de Risco.....	17
3.6.1	Suscetibilidade Genética	17
3.6.2	Fatores Ambientais.....	18
4	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tiroide e Hormonas da Tiroide	19
5	Relação Microbiota Intestinal e Tiroidite de Hashimoto	21
6	Nutrição e Dieta na Tiroidite de Hashimoto	23
6.1	Micronutrientes e Compostos para a Saúde da Tiroide	23
6.1.1	Papel do Iodo na Tiroidite de Hashimoto.....	23
6.1.2	Papel do Selênio na Tiroidite de Hashimoto	24
6.1.3	Papel da Vitamina D na Tiroidite de Hashimoto	25
6.1.4	Papel do Zinco na Tiroidite de Hashimoto.....	26
6.1.5	Papel do Cobre na Tiroidite de Hashimoto	27
6.1.6	Papel do Ferro na Tiroidite de Hashimoto	27
6.1.7	Papel do Magnésio na Tiroidite de Hashimoto:	28
7	Recomendações Dietéticas para a Tiroidite de Hashimoto.....	29
7.1	Substâncias Bociogénicas.....	32
7.2	Lactose.....	33
7.3	Glúten	33
8	Biodisponibilidade da Levotiroxina.....	35
9	Probióticos, Simbióticos e Pré-bióticos	36
10	Conclusão.....	38
11	Referências Bibliográficas	40

Índice de Figuras

Figura 1- Diagrama do Eixo hipotalâmico-hipofisário-tiroideu. Adaptada de https://www.yourhormones.info/glands/thyroid-gland/	19
Figura 2- Pirâmide com as principais características da Dieta Mediterrânea. Adaptada de Mazzocchi. A (2019) (93).....	30

Índice de Tabelas

Tabela 1- Resumo dos fatores de risco genéticos, ambientais e existenciais associados à Tiroidite de Hashimoto	17
--	----

1 Introdução

As doenças autoimunes são uma família de cerca de 80 doenças que resultam do ataque aos próprios tecidos do corpo de um indivíduo. A patogênese e a etiologia não são totalmente compreendidas, mas os fatores ambientais, tais como, estilo de vida, dieta, medicamentos, infecções e certas suscetibilidades genéticas têm sido propostas como fatores de risco (1). De acordo com a *National Stem Cell Foundation*, cerca de 4% da população mundial é afetada por uma ou mais doenças autoimunes, e em 2019, o *National Institute of Health* estimou que cerca de 7% dos adultos nos Estados Unidos já foram diagnosticados com alguma doença desta natureza. Os distúrbios autoimunes podem ser específicos do tecido, como a diabetes tipo 1, esclerose múltipla e doenças autoimunes da tireoide; ou afetar vários órgãos, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren e artrite reumatoide (2).

Dentro destas doenças, destaca-se a Tireoidite de Hashimoto, que é considerada a doença autoimune mais comum e tem vindo a revelar-se um problema de saúde pública a nível global. Esta condição é complexa no que diz respeito à sua etiologia, para a qual contribuem fatores genéticos, ambientais e existenciais, que juntos promovem o processo autoimune (3). Alguns dos fatores ambientais incluem a presença de determinadas infecções, fármacos, tabagismo e deficiência de microelementos, como o selénio e vitamina D ou ingestão excessiva de iodo (3). O tratamento da Tireoidite de Hashimoto em doentes com hipotireoidismo envolve a reposição hormonal com levotiroxina, de forma a retardar a progressão da destruição da tireoide, no entanto, há uma fração notável de pacientes, cerca de 40%, que continuam a apresentar vários sintomas e baixa qualidade de vida (4). Atualmente, os estudos demonstram que a dieta e o estilo de vida de pacientes com HT podem desempenhar um papel fundamental na gestão desta doença e que diversos suplementos alimentares têm o potencial de afetar positivamente a sintomatologia da HT, devido à sua atividade anti-inflamatória e antidepressiva, melhorando assim a sensação geral de bem-estar. Alguns dos nutrientes que podem influenciar a gravidade do quadro clínico e melhorar a função da tireoide são as vitaminas dos grupos A, B, C e D, ácidos gordos, antioxidantes e fitoquímicos (5). Todos eles desempenham um papel essencial no suporte da função da tireoide e existe uma ligação clara entre disfunção da tireoide e níveis alterados de diversos compostos, tais como: iodo, selénio, zinco e ferro (6).

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo principal discutir sobre a importância da nutrição na prevenção da Tireoidite de Hashimoto, bem como sobre o auxílio da dieta no tratamento de indivíduos com HT.

2 Materiais e Métodos

A elaboração da presente monografia teve por base uma revisão da literatura, efetuada entre janeiro e agosto de 2023. Para o efeito foram utilizadas plataformas digitais de divulgação científica, como o *PubMed*, *ScienceDirect* e *Google Scholar*. De 130 artigos selecionados, foram utilizados 112 e excluídos os restantes por não se enquadrarem na temática ou serem discordantes do objetivo do trabalho. A seleção dos artigos foi baseada principalmente em revisões sistemáticas ou artigos com informação pertinente e atualizada, desde que disponíveis nos seguintes idiomas: inglês e português. As referências citadas nos artigos selecionados também foram revistas para identificar fontes de pesquisa adicionais. Foram também utilizados livros e *websites* como fontes de informação.

As palavras-chave, introduzidas em língua inglesa, que permitiram obter todos os elementos relevantes deste trabalho foram: “*Hashimoto*”, “*Thyroiditis*”, “*Autoimmunity*”, “*Hypothyroidism*”, “*Diet*”, “*Nutrition*”, “*Prevention*”, “*Microbiome*”, “*Food*” e “*Nutrients*”. As mesmas palavras-chave foram também introduzidas na língua portuguesa.

De modo a organizar as referências bibliográficas, utilizei o gestor de referências *Mendeley* e o estilo *Vancouver*. A seleção das fontes de informação teve ainda em conta a data de publicação dos mesmos, com preferência pelas publicações realizadas entre 2013 e 2023, onde foi dada prioridade às publicações mais recentes de modo a garantir uma maior atualidade da informação descrita.

3 Tiroidite de Hashimoto

A Tiroidite de Hashimoto foi descrita pela primeira vez em 1912, por Haraku Hashimoto, um cirurgião japonês que examinou quatro amostras de tecido tiroideu e observou alterações patológicas, as quais designou *struma lymphomatosa*, devido à infiltração difusa de linfócitos na glândula tiroideia. Anos mais tarde, na década de 50, a Tiroidite de Hashimoto foi reconhecida como doença autoimune (7,8). Atualmente, é caracterizada pela infiltração celular linfoide na glândula tiroideia, com subsequente atrofia gradual da tiroide e pela presença dos anticorpos contra a enzima peroxidase (anti-TPO) e contra a proteína tiroglobulina (anti-Tg) (9). Como consequência, esta condição conduz ao desenvolvimento do hipotiroidismo, distúrbio marcado por uma atividade metabólica reduzida nos vários tecidos do organismo (10,11).

A HT é considerada a doença autoimune mais comum e tem vindo a revelar-se um problema de saúde pública a nível global. A prevalência mundial atinge os 10-12%, enquanto na Europa, varia entre os 0,2 e 5,3%. As mulheres são dez vezes mais afetadas que os homens, com o pico de incidência entre os 30 e os 50 anos (11). A prevalência aumenta com a idade, sobretudo em pacientes já diagnosticados com outras doenças autoimunes, tais como miastenia gravis, doença celíaca, esclerose sistémica e síndrome de *Sjögren* (12). Ainda assim, é de notar, que a HT pode ser diagnosticada em qualquer idade, incluindo em crianças (6).

3.1 Diagnóstico

O diagnóstico desta doença baseia-se na combinação de vários fatores: a presença de sintomas clínicos, aumento das concentrações séricas de anti-TPO e anti-TG, e observação ultrassonográfica da tiroide (9,10). Os anticorpos referidos, quando presentes, podem confirmar o diagnóstico, no entanto, se ausentes, não excluem o mesmo, uma vez que, 10 a 15% dos pacientes com HT não apresentam anticorpos em circulação. Os anti-TPO são considerados os de maior relevância, pois estão presentes em cerca de 95% dos pacientes, enquanto os anti-Tg apenas se encontram em 60 a 80% dos casos (9).

A ultrassonografia tiroideia tem vindo a tornar-se a ferramenta de imagem mais comum utilizada em pacientes com doenças tiroideias, por ser um método eficaz, rápido, acessível e não invasivo (10). É útil no diagnóstico diferencial, particularmente em pacientes com ausência de anticorpos (12). Tipicamente, do ponto de vista ecográfico, a tiroide revela acentuada diminuição da ecogenicidade do parênquima tiroidiano, hipervascularização e presença de micronódulos (8,10). A biópsia é pouco utilizada como método de diagnóstico, sendo apenas útil em casos de suspeita de nódulos malignos (9).

Adicionalmente, deve ser avaliada a função tiroidiana através do doseamento da hormona estimuladora da tiroide (TSH) e tiroxina livre (FT4) no plasma (10). Existem duas formas de hipotiroidismo, dependendo do grau de parênquima tiroidiano danificado, o subclínico, que atinge entre 10 a 15% da população, e o hipotiroidismo clínico (0,1 a 2% da população). Valores de TSH aumentados e níveis de hormonas tiroideias normais correspondem ao hipotiroidismo subclínico, enquanto níveis elevados de TSH, níveis reduzidos de FT4 e, em determinados casos, diminuição da triiodotironina livre (FT3) sérica, são características do

hipotireoidismo clínico. A TSH sérica é, portanto, considerada a hormona mais importante a ser avaliada e deve-se situar no intervalo de referência, ou seja, 0,4 – 4,0 mUI/mL (13,14).

3.2 Malignidade

Existe controvérsia relativamente à relação entre HT e o carcinoma papilífero da tireoide. Vários estudos têm investigado esta associação, no entanto, os resultados são inconsistentes (15). Por outro lado, a ocorrência do linfoma primário não-Hodgkin da tireoide tem sido fortemente associado à HT, com risco cerca de 60 vezes maior do que na população em geral. Este linfoma representa aproximadamente 5% de todas as neoplasias da tireoide, com predominância feminina (15,16).

3.3 Sintomas e Manifestações Clínicas

A presença de sintomas na HT está diretamente associada à evolução do hipotireoidismo, como consequência da deficiência das hormonas tireoideas nos tecidos alvo. Estas manifestações podem exibir vários graus de severidade e são bastante inespecíficas (12), tornando os sintomas do hipotireoidismo difíceis de identificar, visto que também se assemelham às manifestações normais do envelhecimento (17).

As manifestações mais frequentes estão descritas em seguida:

- A. **Pele e anexos:** A pele é tipicamente seca, fria, amarelada e espessa. Estas alterações devem-se à acumulação de proteínas hidrofílicas, como o ácido hialurónico, e atrofia das glândulas sudoríparas, com consequente edema. As unhas são frágeis e os pacientes referem queda de cabelo e inchaço do rosto e língua.
- B. **Sistema Cardiovascular:** A bradicardia é o sintoma cardíaco mais comum, juntamente com débito sistólico reduzido e diminuição da amplitude das ondas cardíacas no eletrocardiograma. O hipotireoidismo também provoca hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, aumentando o risco de aterosclerose coronária, angina e enfarte do miocárdio.
- C. **Músculos esqueléticos:** Os músculos podem parecer falsamente hipertrofiados, devido à infiltração mixedematosa do tecido conjuntivo. Os tempos de contração e relaxamento são demorados e podem ser a causa de câibras e dor.
- D. **Sistema Gastrointestinal:** A obstipação é a queixa mais frequente no que diz respeito ao trato gastrointestinal, pois o peristaltismo é marcadamente diminuído. Hipotonia da vesícula biliar e alterações na composição da biliar podem resultar na formação de cálculos no ducto biliar.
- E. **Sistema Hematopoiético:** A anemia é uma consequência bastante frequente no hipotireoidismo.
- F. **Sistema Reprodutor:** Mulheres com hipotireoidismo podem apresentar alterações na menstruação, como oligomenorreia e/ou menometrorragia e quando o hipotireoidismo está presente durante a gravidez, tem sido associado a uma taxa aumentada de aborto espontâneo.

- G. Sistema Urinário: Há diminuição da taxa de filtração glomerular, originando retenção de urina.
- H. Sistema Neuropsiquiátrico: Afasia, incapacidade de concentração, perda de memória, sonolência, depressão são comuns. Também pode ocorrer síndrome do túnel do carpo.
- I. Diversos: Fadiga, intolerância ao frio, aumento de peso, edemas e mixedemas, bócio e rouquidão. O coma mixedematoso, caracterizado por letargia, disfunção cognitiva e até psicose, representa a complicação mais grave do hipotireoidismo, é rara e potencialmente fatal. (10,12,18)

Um estudo transversal conduzido por *Yalcin et al.* (2017), concluiu que a autoimunidade da glândula tiroide pode ter um impacto na qualidade de vida relacionada com os problemas de saúde, depressão e ansiedade em pacientes com HT, independente do tratamento com LT4. Outros estudos também relataram que estes indivíduos têm uma predisposição aumentada para transtornos de ansiedade e depressão (3).

3.4 Tratamento

A terapêutica farmacológica para a HT assenta na substituição hormonal através da administração oral diária de uma hormona sintética, a levotiroxina sódica (LT4), numa dosagem entre 1,6 a 1,8 microgramas *per kilo*, de forma a substituir a hormona natural da tiroide. Esta terapêutica pretende controlar e diminuir os sintomas e, geralmente, é utilizada durante toda a vida. (10,19). A tireoidectomia é raramente recomendada, sendo limitada para casos em que há sinais severos de compressão de estruturas anatómicas cervicais ou na presença de nódulos com características malignas (8,20).

3.5 Patogenia

A patogenia da Tireoidite de Hashimoto envolve vários mecanismos imunológicos e genéticos que levaram ao desenvolvimento desta doença autoimune. Como será descrito nos subcapítulos seguintes, a predisposição genética e os fatores existenciais e ambientais desempenham um papel importante na patogénese da HT (21).

O desenvolvimento desta doença inicia-se com uma disfunção imunológica, na qual ocorre uma falha na tolerância imunológica do organismo em relação aos antígenos tiroideus, provavelmente resultante de uma infeção viral, bacteriana ou lesão das células tiroidianas devido a toxinas, como o excesso de iodo. Estas células podem exibir novos epítomos, que resultam num influxo de células apresentadoras de antígeno (APC). As APC apresentam os autoantígenos tiroidianos aos linfócitos *naive*, originando a expansão clonal de linfócitos T reguladores CD4+, linfócitos T citotóxicos CD8+ e imunoglobulina IgG, com produção de células B (22). Quando há um desequilíbrio na relação entre linfócitos T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2), nomeadamente um predomínio de células Th1, produz-se um padrão de citocinas muito característico, provocando a destruição autoimune da glândula tiroideia, instalando-se a HT. Algumas dessas citocinas são: interferão gama (IFN- γ), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 2 (IL-2) (23). A libertação destas citocinas resulta na

formação do infiltrado linfocítico, na ativação do sistema complemento e citotoxicidade, favorecendo a imunidade celular e o desenvolvimento da apoptose celular que vão ter um papel preponderante na destruição tiroideia. Sabe-se também que os anti-TPO fixam e ativam o complemento, levando à liberação de citocinas, prostaglandinas e espécies reativas de oxigênio (ROS), promovendo a lesão das células tiroidianas (24,25).

3.6 Fatores de Risco

A Tiroidite de Hashimoto é uma doença multifatorial e complexa no que diz respeito à sua etiologia, para a qual contribuem fatores genéticos, ambientais e existenciais, que juntos promovem o processo autoimune (3). Na Tabela 1, estão sintetizados os fatores de risco mais relevantes.

Tabela 1- Resumo dos fatores de risco genéticos, ambientais e existenciais associados à Tiroidite de Hashimoto.

Fatores Genéticos	Fatores Ambientais	Fatores Existenciais
Genes do Complexo de Histocompatibilidade	Excesso de Iodo	Sexo
Genes imunorreguladores	Deficiência de Selênio	Idade
Genes específicos da tiroide	Deficiência de Vitamina D	
Genes associados à síntese de TPO	Infeções	
	Tabagismo	
	Fármacos	
	Metais Pesados	
	Stress	

3.6.1 Suscetibilidade Genética

O papel dos fatores genéticos na HT é apoiado por vários estudos sobre a prevalência de HT em gémeos monozigóticos em comparação com dizigóticos. A taxa de concordância de HT entre gémeos monozigóticos indica que a suscetibilidade hereditária tem um papel substancial na predisposição e modulação da patogénese da HT, mas revela também que os fatores genéticos não são os únicos determinantes para o seu desenvolvimento (22).

Alguns genes estão associados ao aumento de suscetibilidade genética para a HT. Os genes do complexo de histocompatibilidade (HLA classe I e II), genes específicos da tiroide, genes associados à síntese de anticorpos da peroxidase da tiroide (BACH2, TPO) e genes reguladores da resposta imune (CD40, CTLA4, PD1) são os fatores genéticos mais comuns (3,5).

3.6.2 Fatores Ambientais

O tabagismo é um dos fatores ambientais que aumenta a probabilidade de HT e de outros distúrbios autoimunes concomitantes, o que poderá estar relacionado com o aumento notável das concentrações de tiocianato no organismo, que inibem o transporte de iodo e afetam a tiroide. Além disso, as concentrações de selênio (Se) no sangue são significativamente inferiores em fumadores em comparação com não fumadores, contribuindo também para o mau funcionamento da tiroide (26). O Se é essencial para a atividade de enzimas, como a glutatona peroxidase, deiodinases e tioredoxina redutase (TRX), na síntese e função das hormonas da tiroide e na proteção das células contra os radicais livres e stress oxidativo. A baixa concentração de selênio está associada ao aparecimento de HT e à exacerbação da gravidade desta doença, sendo por isso um fator de risco para a HT (27,28).

Para além do Selênio, existem outros nutrientes que contribuem para o desenvolvimento da HT. O iodo, essencial à síntese das hormonas tiroideias, é reconhecido como fator de risco ambiental para a HT quando se encontra em excesso na tiroide (29). Os grupos mais suscetíveis a sofrer com distúrbios provocados por ingestão excessiva de iodo são as grávidas, idosos, recém-nascidos e indivíduos com bócio pré-existente (30). Assim, a ingestão de iodo deve ser mantida dentro de uma faixa estreita, com a Organização Mundial da Saúde (OMS) a recomendar uma ingestão diária de 150 a 300 µg (30). Outro fator implicado na patogénese da HT é a vitamina D. Muitos estudos demonstraram uma associação entre a deficiência de vitamina D e doenças autoimunes da tiroide. A deficiência desta vitamina está associada à HT através de polimorfismos genéticos e fatores ambientais, como falta de ingestão dietética ou ausência de exposição solar (31).

O desenvolvimento da HT está muitas vezes relacionado com a presença de variadas infeções ou com a exposição a determinados fármacos e metais pesados. A infeção mais estudada a este respeito é provocada pela *Yersinia enterocolitica*, enterobactéria que pode induzir uma resposta imune através de vários mecanismos (26,32). Adicionalmente, foi identificada uma associação entre os vírus *Epstein-Barr* e da hepatite C com a HT, existindo evidências de que estes possam contribuir para esta doença (5,33,34). Vários dos fármacos anticancerígenos atualmente usados, como o interferão alfa (IFN- α), podem provocar disfunção autoimune tiroideia e induzir o aparecimento de HT (3,33,35), assim como a terapia antirretroviral e alguns anticorpos monoclonais (32). Para além disso, a exposição a metais pesados como arsénio, cádmio, chumbo ou mercúrio interferem no funcionamento normal da glândula tiroide, afetando o metabolismo das hormonas e atividade da TPO (31). Recentemente, alguns estudos sugerem que o stress poderá estar envolvido na patogénese da HT (3).

No que diz respeito aos fatores existenciais, envelhecer aumenta o risco de HT e o sexo feminino é o maior fator de risco conhecido atualmente, pois as mulheres desenvolvem Hashimoto até dez vezes mais que os homens (34).

4 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tiroide e Hormonas da Tiroide

A síntese e secreção das hormonas tiroideias são reguladas por um sistema de feedback negativo composto pelo hipotálamo, hipófise e tiroide, formando o eixo hipotalâmico-hipofisário-tiroideu (36). A regulação da TSH inicia-se no hipotálamo, onde é libertada a hormona libertadora da tirotropina (TRH) para o sistema porta-hipofisário, que ao ligar-se a recetores na glândula pituitária anterior, provoca uma cascata de sinais que, por sua vez, estimulam a produção e secreção de TSH na hipófise anterior, tal como mostra a Figura 1. De seguida, esta hormona é libertada na circulação sanguínea e liga-se aos seus recetores, localizados nas células foliculares tiroideias, regulando a captação de iodo e a estimulação de todas as etapas de biossíntese e secreção de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) (37). A libertação de TSH na circulação é inibida pelas hormonas T3 e T4 (36). Outras hormonas e neuropéptidos também afetam este eixo (38).

Hypothalamic-pituitary-thyroid-axis

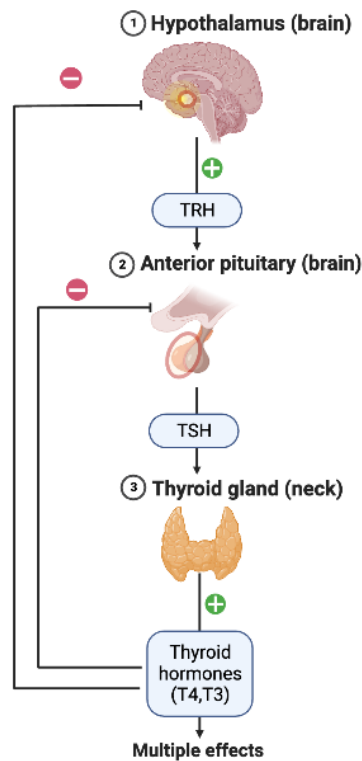


Figura 1- Diagrama do Eixo hipotalâmico-hipofisário-tiroideu. Adaptada de <https://www.yourhormones.info/glands/thyroid-gland/>.

Aproximadamente 90% das hormonas secretadas pela tiroide são T4, a pró-hormona, e apenas 10% correspondem à produção de T3, classificada como hormona ativa. No entanto, a T4 é fortemente convertida em T3 nos tecidos periféricos, através da ação das deiodinases, que removem uma molécula de iodo do carbono 5 do anel externo da T4. Menos de 1% da produção da tiroide corresponde à T3 reversa (rT3), que é metabolicamente inativa (39).

São conhecidas três deiodinases: as do tipo I (D1) e do tipo II (D2), que catalisam a conversão de T4 em T3 nos tecidos alvo, e a deiodinase III (D3), que inativa a T4 e a T3, transformando-as em metabolitos inativos, triiodotironina reversa (T3 reversa) e diiodotironina (T2), respetivamente. A maior parte da conversão de T4 em T3 pelas D1 ocorre nos tecidos de

maior fluxo sanguíneo e rápida troca com o plasma, tais como o fígado e rins, enquanto a D2 é normalmente expressa no tecido cerebral. Uma vez libertadas na circulação, a T4 e T3 ligam-se de forma reversível a três proteínas plasmáticas: a globulina de ligação de tiroxina (TBG), sintetizada no fígado, a transtirretina e a albumina. As hormonas circulam na corrente sanguínea quase totalmente ligadas a estas proteínas e apenas 0,003% da T4 e 0,3% da T3 circulam nas suas formas livres (39,40).

A síntese e armazenamento das hormonas da tiroide ocorrem em cinco passos: (37,41)

1. Síntese de tiroglobulina (TG): os tirócitos produzem uma glicoproteína (a mais abundante na tiroide) chamada tiroglobulina, que contém tirosina na sua matriz e fica armazenada no lúmen dos tirócitos.
2. Captação de Iodeto: Transporte ativo do iodo para o interior das células tiroideas e oxidação do iodo a iodeto, pela peroxidase tiroidea (TPO) na presença de peróxido de hidrogénio (H₂O₂).
3. Iodação da TG: Os resíduos de TG são incorporados no iodo oxidado, originando as monoiodotirosinas (MIT) e di-iodotirosinas (DIT). Tal como o nome indica, a MIT contém apenas um resíduo de iodo e a DIT contém dois. De seguida, o acoplamento de duas moléculas de DIT origina a hormona T4 e o acoplamento de MIT com DIT origina a hormona T3.
4. Armazenamento: a T3 e T4 ficam incorporadas à TG no interior do folículo, até que as células foliculares capturem a TG.
5. Libertação: as hormonas são então libertadas para a circulação sanguínea, e ligam-se às proteínas transportadoras: TBG, albumina e transtirretina. Destas três proteínas, a TBG é a que tem maior afinidade com as hormonas, transportando cerca de 70% das mesmas.

As hormonas da tiroide desempenham funções no metabolismo de proteínas, lípidos e hidratos de carbono e exercem um efeito no metabolismo basal. Possuem um efeito permissivo nas catecolaminas e são necessárias para a maturação do cérebro, crescimento ósseo, desenvolvimento do sistema nervoso central, regulação da temperatura corporal, entre outros (37).

5 Relação Microbiota Intestinal e Tireoidite de Hashimoto

O corpo humano contém mais de 10^{13} microrganismos e cerca de 70% desta comunidade comensal microbiana, nomeadamente a microbiota intestinal, encontra-se no trato gastrointestinal, que representa a maior interface do organismo com o meio ambiente externo. A microbiota intestinal é responsável por cerca de 0,3% do peso corporal e é principalmente constituída por bactérias, mas também inclui fungos, vírus e bacteriófagos (42). Em condições de eubiose/equilíbrio é composta principalmente por bactérias pertencentes aos filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria*, sendo mais prevalentes os microrganismos pertencentes ao primeiro filo referido (42,43). Nos pacientes com HT, parece haver uma maior prevalência de bactérias oportunistas e uma redução significativa de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, duas bactérias que exercem benefícios no corpo (44).

A microbiota intestinal regula amplamente a homeostase e o desenvolvimento de células imunitárias, modulando tanto o sistema imunológico inato, como o adaptativo e é fundamental no desenvolvimento do tecido linfático associado ao intestino (GALT), que tem um papel importante no desenvolvimento da tolerância imunológica, e no qual mais de 70% do sistema imune se encontra situado (45). Mais especificamente, a microbiota interage com recetores de reconhecimento, como os *toll-like receptors* (TLR), que ao serem ativados, desencadeiam a libertação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 ou IL-6), anti-inflamatórias (IL-10) ou aquelas que determinam fenótipos de linfócitos (IL-17, IL-23) (46).

Além disso, a microbiota desempenha um papel vital na saúde, pois controla a proliferação de agentes patogénicos presentes no trato intestinal, regula a absorção de nutrientes e intervém na produção de vitaminas, enzimas e minerais essenciais ao bom funcionamento da tireoide, como o iodo, selénio, zinco e ferro (47). Deste modo, a manutenção de uma composição adequada da microbiota desempenha um papel crítico na proteção contra agentes patogénicos e é também parte integrante da resposta imune geral do hospedeiro (48).

Qualquer alteração da eubiose intestinal ou da composição da microbiota com aumento de espécies prejudiciais e diminuição de espécies protetoras e benéficas, é chamada de disbiose intestinal. A disbiose é influenciada pelo perfil genético individual, uso de fármacos como os antibióticos, dieta e presença de inflamação (5,40). A disbiose, conseqüentemente, além de promover inflamação e reduzir a tolerância imunológica (49), causa uma alteração das junções intercelulares (*tight junctions*), que são responsáveis por manter a integridade da mucosa e da barreira intestinal, que por sua vez, são cruciais para prevenir o acesso a patógenos (47). Ao danificar esta barreira ocorre uma desregulação das *tight junctions*, aumento da permeabilidade e inflamação intestinal, permitindo que antigénios, toxinas e fragmentos bacterianos entrem na circulação e ativem o sistema imunológico, desencadeando respostas inflamatórias intestinais e extra-intestinais (42,50–52). Assim, uma microbiota saudável é essencial de forma a manter a barreira intestinal (53).

Esta condição tem sido associada a várias doenças metabólicas (diabetes tipo 2 e obesidade), alérgicas (asma), inflamatórias (doenças inflamatórias do intestino) e autoimunes. Dentro destas últimas, as mais estudadas são a diabetes tipo 1, artrite reumatoide, esclerose múltipla e lúpus eritematoso sistémico (42), no entanto, as evidências mais recentes sugerem que as alterações da microbiota intestinal desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e progresso da HT (50,54,55) e que a disbiose intestinal, o supercrescimento bacteriano e o

aumento da permeabilidade intestinal favorecem o desenvolvimento desta doença autoimune (3,45,56). Indivíduos com HT têm demonstrado a presença de permeabilidade intestinal, avaliada através do teste de lactulose/manitol e variação na espessura das microvilosidades, assim como, espaço aumentado entre as microvilosidades adjacentes (42). Adicionalmente, a presença de permeabilidade também pode ser detetada através de elevadas concentrações de zonulina nos pacientes em comparação com o grupo controle, tal como mostra o artigo de Cayres L. (2021) (51).

Paralelamente, vários artigos recentes confirmam também o potencial antioxidante alterado e aumento de stress oxidativo em pacientes com HT. Estes estudos mostram que os oxidantes estão aumentados e os antioxidantes diminuídos nos pacientes, em comparação com indivíduos saudáveis. O equilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes é essencial para o bom funcionamento da glândula tiroideia, desse modo, o stress oxidativo pode ser um fator de risco significativo na patogénese e progressão da TH e no desenvolvimento de complicações. Assim, mudanças apropriadas no estilo de vida devem ser implementadas, incluindo dieta e normalização do peso corporal, de forma a reduzir o stress oxidativo nestes pacientes. Algumas vitaminas, como a vitamina A, E ou C, e minerais, como o selénio, possuem propriedades antioxidantes, por isso, o consumo frequente de alimentos ricos nestes compostos reforça os mecanismos de defesa antioxidante (3,57).

A microbiota intestinal também afeta as concentrações das hormonas da tiroide ao controlar a degradação e a reciclagem entero-hepática das hormonas e a biodisponibilidade da LT4. Ainda influencia os neurotransmissores, o eixo hipotálamo-hipófise, a produção de dopamina e, conseqüentemente, a secreção de TSH (51,58,59).

6 Nutrição e Dieta na Tiroidite de Hashimoto

6.1 Micronutrientes e Compostos para a Saúde da Tireoide

De seguida será descrito o papel de alguns micronutrientes na função da tireoide, quer no contexto da prevenção, como também na abordagem terapêutica da HT.

6.1.1 Papel do Iodo na Tiroidite de Hashimoto

O iodo é um oligoelemento essencial ao funcionamento da glândula tireoideia e biossíntese das hormonas T3 e T4. Um adulto saudável contém, aproximadamente, entre 15 a 20mg de iodo, dos quais 80% fica armazenado na tireoide, de forma a proteger o organismo durante um período de carência do mesmo. De acordo com a OMS, a ingestão diária adequada de iodo é entre 150-300µg em adultos, correspondendo a uma iodúria de 100-199µg/L e no caso de mulheres grávidas e lactentes, recomenda-se a ingestão de 220-290µg/dia (30,60), sendo o nível máximo de ingestão tolerável 1,100µg/dia para adultos (61). As maiores fontes de iodo são alimentos provenientes do mar, como peixes, crustáceos e algas marinhas, mas também se encontra presente nos laticínios, vegetais e frutas (3).

O iodo tem um papel importante, não só na síntese de hormonas tireoidianas, mas também na indução e modulação da autoimunidade tireoideia. Os estudos sugerem que a ingestão excessiva de iodo, que corresponde a uma concentração urinária superior a 220µg/L, estimula o desenvolvimento do timo e afeta o funcionamento de variadas células imunológicas (3,60). Esta ingestão excessiva está associada a uma maior incidência de HT, nomeadamente em indivíduos geneticamente suscetíveis, enquanto em áreas com deficiência de iodo, existe uma menor prevalência de HT (3,62). Os mecanismos que explicam a indução de HT pelo excesso de iodo não são totalmente conhecidos, embora estejam relacionados com as ROS geradas durante a captura e oxidação do iodo em excesso nos tirócitos, o que pode provocar o aumento do stress oxidativo e consequente dano celular oxidativo. Estas lesões podem estimular os tirócitos a produzir e secretar citocinas e quimiocinas, e recrutar linfócitos para a tireoide, onde se encontram os principais antigénios tireoidianos, como a TG. O excesso de iodo pode alterar a conformação da molécula de TG de forma a facilitar a sua apresentação antigénica por células APC. Assim, o excesso de iodo acaba por provocar intolerância nos autoantígenos da tireoide, inibição de linfócitos T reguladores (Tregs) e indução da apoptose com consequente destruição da tireoide (29,63,64).

Além disso, a ingestão excessiva deste elemento pode provocar o enfraquecimento da função tireoideia e a ocorrência do efeito *Wolff-Chaikoff*, definido pela diminuição da função tireoideia em resposta à absorção de maiores quantidades de iodo após a sua ingestão, e de seguida, o retorno à síntese normal de T3 e T4 ao longo dos dias seguintes. Porém, em alguns pacientes, a tireoide não retoma a produção hormonal normal, desenvolvendo-se um hipotireoidismo persistente (6). Por esta razão, a suplementação ou ingestão excessiva de iodo não é recomendada em pacientes com HT (3). Para além da suplementação, a toma de amiodarona, um fármaco antiarrítmico, pode também ser a causa de excesso de iodo, uma vez que contém 37% de iodo (29).

Por outro lado, a OMS definiu a deficiência de iodo, correspondente a uma concentração urinária inferior a 100g/L, como um dos fatores que afeta diretamente a saúde da população, sendo o bócio o principal sintoma de deficiência de iodo, com consequente disfunção da glândula tiroideia, o que provoca hipotireoidismo (60). A dieta é a fonte mais importante de iodo e a sua ingestão varia nos diferentes países, pois depende dos hábitos alimentares e da quantidade de iodo nos solos e água. (49). De acordo com a Direção Geral de Saúde, em Portugal no ano de 2014, os estudos apontavam para uma carência de iodo generalizada em todo o país e ilhas, sendo esta uma preocupação de saúde pública. Desta forma, a OMS considera necessário recorrer a alimentos fortificados, sugerindo a substituição do sal comum por sal iodado nas quantidades de sal recomendadas, sem que ultrapasse as 5 gramas/dia. Para um adulto obter 150 µg de iodo pode, por exemplo, ingerir dois gramas de sal iodado e uma dose de bacalhau (61).

6.1.2 Papel do Selénio na Tiroidite de Hashimoto

O Selénio (Se) é um micronutriente essencial para a síntese de selenoproteínas, que exercem um papel fundamental na síntese, metabolismo e ação das hormonas tiroideias, possuindo ainda, propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (65). A tiroide é o órgão com a maior quantidade de Se por grama de tecido, dado que os tirócitos expressam grandes quantidades de selenoproteínas como a TRX, que desempenha um papel antioxidante e controla o potencial eletroquímico intracelular; a glutathiona peroxidase (GP) que possui vários subtipos, como a GP1 e GP3, que protegem a tiroide do excesso de H₂O₂, e a GP4, que degrada os hidroperóxidos lipídicos excessivos na mitocôndria; iodotironinas deiodinases tipo 1, 2 e 3 que atuam na síntese da forma ativa da hormona da tiroide e também na sua inativação; e a Selenoproteína S, envolvida na resposta inflamatória no retículo endoplasmático (66,67).

A deficiência de Selénio está associada a várias condições da tiroide, que incluem hipotireoidismo clínico e subclínico, HT, cancro da tiroide e doença de Graves (64,68). Os dados recolhidos de estudos em humanos mostram que concentrações de Se no sangue inferiores a 60 µg/L e superiores a 140 µg/L aumentam o risco de doenças causadas por deficiência ou excesso de Se, respetivamente. Considera-se, portanto, que a ingestão adequada de Se é importante, e que deve corresponder a concentrações séricas entre 60 e 140µg/L (6). As fontes alimentares de Se englobam os alimentos proteicos, como carne, peixe, marisco, ovos e cereais, contudo, os alimentos com maior teor são as castanhas do Brasil e os cogumelos (63). Em Portugal, o peixe é o alimento mais rico em Se (67). A ingestão deste nutriente é elevada em certos locais da China, Venezuela, América do Norte e Japão, e é consideravelmente menor na Europa (69). Os solos da maioria dos países europeus têm um baixo teor em Se, o que explica as deficiências leves a moderadas de Se observadas na Europa em comparação com a América do Norte, onde o seu teor nos solos é elevado (65). A ingestão dietética diária recomendada de Se em adultos é entre 55 e 75 µg por dia (63). A ingestão de 50-400 µg por dia de Se é considerada uma faixa segura para adultos, no entanto, um aporte excessivo deste nutriente pode acarretar diversos efeitos colaterais como perda de unhas e cabelo, anorexia, diarreia, depressão, hemorragias, necrose hepática e renal, cegueira, ataxia e distúrbios respiratórios (63).

Os efeitos benéficos do Selénio na HT devem-se ao aumento plasmático das GP e TRX, que apresentam funções antioxidantes e protetoras com consequente redução das concentrações

tóxicas de H₂O₂, resultantes da síntese de hormonas da tiroide; à regulação positiva das células Treg, resultando num aumento da tolerância imunológica; e à supressão da expressão de determinadas moléculas nos tirócitos, reduzindo o desenvolvimento da autoimunidade da tiroide (63,64). É de notar que a suplementação com selénio só é eficaz com um aporte adequado de iodo, e, por essa razão, os profissionais de saúde devem, inicialmente, investigar os níveis de iodo do paciente, através da realização do teste de excreção urinária de iodo numa colheita de urina de 24 horas (63).

São inúmeros os estudos realizados em pacientes com doenças autoimunes da tiroide, nomeadamente em áreas com teor de selénio reduzido, com o objetivo de compreender se a suplementação tem impacto na evolução da doença autoimune. Diversos estudos sugerem que a suplementação com este mineral diminui os anticorpos tiroidianos circulantes, diminui os níveis de TSH e a expressão de citocinas inflamatórias (67,70). No entanto, e uma vez que os dados são inconsistentes devido à heterogeneidade do número de doentes, diferentes formas de selénio, duração da suplementação, medição de Se sérico e função tiroideia, os estudos podem não demonstrar uma relação definitiva (71).

Em 2013 foi realizado um estudo transversal, que incluiu 105 endocrinologistas registados na Ordem dos Médicos Portuguesa, com o objetivo de avaliar a perceção dos endocrinologistas e o padrão de prescrição de suplementos de Se em pacientes com doenças autoimunes da tiroide e verificar a sua concordância com as *guidelines* atuais. Quase 90% respondeu que não tem receio em prescrever Se em doentes com HT e mais de um terço dos médicos afirmou recomendar selénio para os mesmos pacientes, ainda que as *guidelines* atuais, tanto americanas como europeias, ainda não recomendem o seu uso. Esta taxa relativamente alta de prescrição pode resultar do conhecimento de vários estudos que suportam os benefícios do Se no tratamento da HT (67).

Assim, os profissionais de saúde devem estar vigilantes, de modo a garantir que a ingestão de selénio é adequada nos seus pacientes, assim como os seus níveis séricos. As mulheres correm maior risco de distúrbios da tiroide e por essa razão podem ter uma necessidade de Se adicional, principalmente durante a gravidez. Neste sentido, é importante investigar os hábitos alimentares dos pacientes e verificar se ingerem alimentos que fornecem este mineral. A localização geográfica do paciente também pode fornecer informação acerca deste ponto. Se não existir nenhuma fonte rica em selénio na dieta do paciente, sugere-se a suplementação diária em baixas doses (50-100 µg de selénio) (62,64).

6.1.3 Papel da Vitamina D na Tiroidite de Hashimoto

A vitamina D é uma hormona esteroide e vitamina lipossolúvel, produzida maioritariamente de forma endógena após exposição solar, e que também provém, em menor escala, da alimentação, principalmente através de peixes gordos, como o salmão, sardinha, cavalinha e bacalhau, produtos lácteos e cogumelos (63). Estima-se que a prevalência de deficiência em vitamina D, definida por valores inferiores a 30ng/mL seja de 40% na Europa (63,72). Esta vitamina exerce funções imunomoduladoras, tanto no sistema inato como adaptativo, e regula vários processos imunes, sendo capaz de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias mediadas por Th1 e Th17, como IL-6, IL-8, IL-9, IL-12, IFN- γ e TNF- α ; e aumentar a produção de citocinas anti-inflamatórias mediadas por células Th2, como IL-10, IL-5 e IL-4

(5,64,73). A vitamina D também está envolvida no controle do redox celular, e tem um papel antioxidante através da regulação da expressão de determinados antioxidantes, como por exemplo a GP, deste modo, a deficiência desta vitamina pode contribuir para o stress oxidativo celular (57).

Inúmeros estudos recentes já demonstraram a associação entre a deficiência da vitamina D e a presença de HT (63), assim como um maior risco de doenças autoimunes da tireoide (74,75), no entanto, ainda não existe um consenso sobre se os baixos níveis de vitamina D refletem uma deficiência na ingestão desta vitamina ou se são consequência do processo autoimune (6,64). De acordo com a *Endocrine Society*, os valores de vitamina D são considerados adequados quando a 25-hidroxivitamina D sérica se encontra entre 30 e 100 ng/mL (76). A suplementação de vitamina D mostra ter um efeito benéfico e considerável na redução dos anticorpos anti-TPO e anti-TG (72,74,76), embora sejam necessários pelo menos 3 meses de suplementação (4). Alguns estudos relatam ainda que valores superiores a 50 ng/mL reduzem o risco de hipotireoidismo até 30%. Deste modo, garantir níveis adequados de vitamina D é importante para uma resposta adequada ao tratamento de doenças autoimunes da tireoide, uma vez que níveis mais baixos estão também associados a uma menor probabilidade de remissão e a uma maior taxa de recaída (74).

Tendo em consideração o baixo custo e efeitos adversos mínimos da suplementação com vitamina D, no contexto de uma abordagem individualizada, os pacientes com HT devem ser avaliados quanto à carência desta vitamina e, se necessário, sugerir suplementação com doses moderadas, isto é, entre 1000 UI/dia (25 µg) a 2000 UI/dia (50 µg), com monitorização mensal dos níveis de cálcio e de vitamina D (63,77). Uma exposição regular à luz solar também contribui para a prevenção de deficiência desta vitamina em indivíduos com HT, tendo em atenção que exposição excessiva e queimaduras solares devem ser evitadas pelo risco de desenvolver neoplasias da pele (63). A ingestão recomendada de vitamina D é de 600 UI (15µg) por dia para adultos, e a dose máxima tolerável é de 4000 UI (100 µg) (78).

No futuro são necessários mais estudos e pesquisa para fornecer respostas mais uniformes e consistentes sobre o papel da vitamina D na Tireoidite de Hashimoto (76) .

6.1.4 Papel do Zinco na Tireoidite de Hashimoto

O zinco é um oligoelemento essencial para a produção das hormonas tiroideias (68), que atua como cofator em diversos processos metabólicos, estando também envolvido na diferenciação, proliferação, reparação e renovação celular (79). Este micronutriente tem um papel vital na conversão de T4 em T3, a hormona ativa, pois é necessário para o normal funcionamento das enzimas iodotironinas, que catalisam a conversão de T4 em T3 no processo de deiodinação (49,80). No contexto de stress oxidativo, o zinco mostrou ser protetor contra a peroxidação lipídica e proteger o organismo de lesões provenientes do stress oxidativo (57).

A deficiência de zinco no organismo resulta em distúrbios hormonais, pois prejudica e diminui a síntese de TRH, TSH, T3 e T4, afetando o metabolismo e a taxa metabólica basal (49,80). Um estudo concluiu que pacientes com HT possuem níveis reduzidos de zinco no

sangue, o que pode estar relacionado com a presença da inflamação contínua na tireoide e da ingestão insuficiente deste elemento na dieta. Adicionalmente, o estudo aponta que o aumento dos anticorpos anti-TPO está inversamente correlacionado com o nível de zinco no sangue (81). Por estas razões, a recuperação do estado nutricional deste nutriente em pacientes com HT que apresentem deficiência do mesmo, permite restaurar a função tiroideia (6). Os alimentos com maior teor em zinco são as sementes de abóbora e linhaça, cereais integrais, como o millet e o trigo sarraceno, carnes vermelhas e frutos do mar (6,82). A recomendação de ingestão diária de zinco para adultos é de 11mg/dia para homens e 8 mg/dia para mulheres. Porém, nalguns casos as necessidades deste mineral podem ser superiores, como na gestação, infância e puberdade (82).

6.1.5 Papel do Cobre na Tiroidite de Hashimoto

O cobre, o terceiro mineral mais abundante no corpo humano, desempenha um papel importante no metabolismo da tireoide, nomeadamente na produção e absorção das hormonas. O cobre estimula a produção da hormona T4 e é necessário para a síntese de fosfolípidos, necessários à estimulação da TSH. É um elemento essencial, atua como cofator da tirosinase necessária para a biossíntese da tirosina, um componente proteico da TG, necessário para a síntese das hormonas da tireoide. Assim, deve ser proporcionada uma dieta rica tanto em cobre como em zinco, aos pacientes com hipotiroidismo, de forma a manter a função normal das hormonas. Todavia, são necessários mais estudos com maior número de pacientes para comprovar estes resultados (80,83).

6.1.6 Papel do Ferro na Tiroidite de Hashimoto

O ferro (Fe) é um mineral essencial, que devido à sua presença na hemoglobina, mioglobina e diversas enzimas, está envolvido em variados processos metabólicos no corpo (64). A deficiência do Fe está presente em 60% dos pacientes com hipotiroidismo, causando anemia. A principal causa desta deficiência nas doenças autoimunes da tireoide é geralmente a coexistência de distúrbios de má absorção no trato gastrointestinal ou doença celíaca (6,60).

A enzima TPO, que é dependente do grupo heme, é necessária para a produção das hormonas T3 e T4 (64). No caso de deficiência em Fe, há uma redução da atividade da TPO (68), que provoca redução na síntese das hormonas tiroideias, diminuição da conversão periférica de T4 a T3 e aumento da TSH e do volume da glândula tiroideia (6,60,68). Alguns estudos mostram que pacientes com HT e hipotiroidismo subclínico apresentam concentrações séricas de Fe mais baixas e maior prevalência de deficiência de Fe do que indivíduos saudáveis (64).

A ingestão diária recomendada de ferro para adultos é de 8 mg para homens e 18 mg para mulheres. Os alimentos com maiores fontes de ferro heme incluem alimentos de origem animal como a carne, e alimentos provenientes do mar. Enquanto as fontes de ferro não-heme incluem nozes, feijões, vegetais e grãos fortificados (84).

Assim, é recomendado analisar a ferritina sérica em pacientes com HT. Se a mesma for inferior a 70 µg/L, pode-se suspeitar de doença celíaca ou gastrite autoimune como causas potenciais e tratá-las, se necessário. Se estas não forem as causas da deficiência em Fe, deve-

se suplementar ferro, de forma a prevenir os efeitos negativos provocados pela sua carência (62,64).

6.1.7 Papel do Magnésio na Tiroidite de Hashimoto:

O magnésio é um dos elementos mais abundantes no corpo humano. Atua como cofator em mais de 300 enzimas envolvidas em diversos processos metabólicos, produção de energia, sinalização celular e síntese de DNA (3,4). Como resultado da sua ampla participação no metabolismo humano, a deficiência de magnésio está relacionada com um maior risco de desenvolver várias doenças e com a sua progressão (6). Em doentes com HT e hipotiroidismo, a hipomagnesemia está associada a um aumento de anti-TG (4,85) e a uma exacerbação dos sintomas da HT (6). A ingestão diária recomendada de magnésio para adultos é entre 400-420mg dia para os homens e entre 310-320mg para mulheres (86). Alguns alimentos ricos em magnésio são vegetais verdes, como os espinafres e brócolo, abacate, amêndoas, nozes, sementes de abóbora, cacau, bananas e grãos integrais (3,5). Desta forma, consumir alimentos naturalmente ricos em magnésio é essencial para manter uma reserva adequada de magnésio no organismo. Por outro lado, alimentos processados, alto consumo de sal, açúcar, café, refrigerantes e álcool reduzem as reservas corporais de magnésio (85). Adicionalmente, a suplementação deste nutriente pode melhorar alguns dos sintomas típicos da disfunção tiroideia, como a fadiga, diminuição da função cognitiva e obstipação (4).

7 Recomendações Dietéticas para a Tiroidite de Hashimoto

Muitos pacientes com HT, mesmo após a normalização da função da tiroide através da reposição hormonal, persistem com inúmeros sintomas, como fadiga e irritabilidade, pele seca, perda de cabelo, excesso de peso, nervosismo e conseqüente, redução da qualidade de vida (3,87,88). Além do tratamento farmacológico, vários artigos sugerem que esta doença deve ser complementada com mudanças nos hábitos alimentares, e uma vez que, os défices nutricionais são comuns em pacientes com HT, o controle nutricional é considerado essencial para a gestão desta doença. A alimentação adequada melhora o estado nutricional do organismo, ajuda a aliviar os sintomas da HT, auxilia na manutenção de um peso saudável e previne a desnutrição e o desenvolvimento de outras doenças como a obesidade, diabetes e osteoporose (5,60). Ainda assim, até ao momento, não foram desenvolvidas diretrizes nutricionais e de suplementação oficiais para pacientes com HT, devido à falta de estudos abrangentes que investiguem os hábitos alimentares e a sua influência na HT (3,87,89).

A dietoterapia para a Tiroidite de Hashimoto é focada na modulação do sistema imunológico através de uma dieta anti-inflamatória (88). De acordo com o conhecimento atual, o padrão de dieta mediterrânea é o mais benéfico para pacientes com HT, pois possui um efeito protetor devido às suas propriedades antioxidantes (3,88,90). No artigo de *Ruggeri et al.* (2021), os pacientes com HT que aderiram aos princípios da dieta mediterrânea apresentaram parâmetros de stress oxidativo mais baixos, o que pode impactar na redução do processo inflamatório da tiroide (6,88). É de notar que as recomendações dietéticas devem ser individualizadas e determinadas com base nos hábitos alimentares existentes, que podem diferir consoante o país (90).

A literatura também enfatiza a influência de vários nutrientes anti-inflamatórios já referidos, como a vitamina D, magnésio, zinco e antioxidantes, importantes para a redução da inflamação da tiroide (88). Além disso, é ainda sugerido o consumo adequado de proteínas, fibras alimentares e ácidos gordos insaturados, particularmente os da família ómega-3, pelo seu papel benéfico (5).

Também é importante um suprimento adequado de ferro, ácido fólico e vitamina B12, devido à anemia e doenças cardiovasculares frequentes nos pacientes com HT. Por outro lado, deve-se limitar os ácidos gordos saturados, açúcares e carboidratos refinados por terem um efeito pró-inflamatório (88). Com base nos conhecidos atuais, sugere-se que os padrões alimentares saudáveis para pacientes com HT incluam um consumo particularmente alto de vegetais e frutas, de forma a diminuir o stress oxidativo (90).

As principais características da dieta mediterrânea são (91):

- Utilização de alimentos de origem vegetal (produtos hortícolas, fruta, leguminosas secas e frescas, frutos secos e oleaginosos) de forma abundante, assim como de cereais pouco refinados;
- Preferência em produtos frescos da região, pouco processados e sazonais;
- Consumo frequente de pescado;
- Uso do azeite como principal fonte de gordura;
- Consumo baixo a moderado de carnes vermelhas e laticínios, sobretudo de queijo e iogurte;
- Ingestão baixa a moderada de vinho, principalmente às refeições.

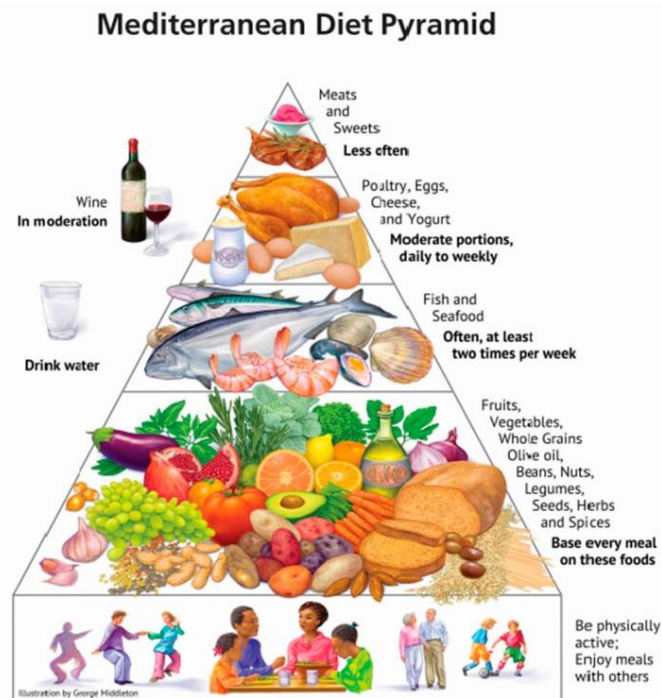


Figura 2- Pirâmide com as principais características da Dieta Mediterrânica. Adaptada de Mazzocchi, A (2019) (93).

A dieta mediterrânica rica em frutas, vegetais, óleo de peixe, grãos integrais, azeite, ácidos gordos essenciais, minerais e fibras, como mostra a Figura 2, mantém uma microbiota intestinal saudável prevenindo a disbiose e, juntamente com a suplementação probiótica, que será mencionada no capítulo 9, pode ser capaz de restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal (57). Antioxidantes naturais como as vitaminas A, C e E são encontrados em produtos de origem vegetal, incluindo uma grande variedade de vegetais e frutas. Fontes de vitamina C incluem brócolos, pimentão, groselha preta, morango, limão, espinafre, kiwi, laranja, toranja, limão, tomate, framboesa, aspargo, abacaxi, erva-doce e salsa. As melhores fontes de vitamina E são o abacate, nozes, sementes, ovos, leite e grãos integrais. Além disso, a vitamina A está presente em alimentos como fígado, cenoura, brócolos, abóbora, queijo, ovo, manga e leite (3).

A adesão à dieta mediterrânica, caracterizada pelo alto consumo de polifenóis, fibras e ácidos gordos monoinsaturados, também está associada a níveis elevados de vitamina D (92).

Os padrões alimentares dos pacientes com HT não são totalmente conhecidos. Sabe-se que pessoas com esta doença consomem carne vermelha, peixe, laticínios e gorduras animais com mais frequência do que alimentos saudáveis. Os poucos estudos disponíveis mostram que um consumo elevado de gorduras animais e manteiga está associado a um risco de desenvolver anti-TPO e anti-TG, enquanto uma dieta rica em vegetais e frutos secos reduziu esse risco (90).

Desde o final dos anos 90, um declínio contínuo da dieta mediterrânica tem sido observado entre os portugueses. O consumo de carne, peixe, ovos e laticínios foi acima do recomendado, enquanto o consumo de frutas e legumes estava abaixo dos valores recomendados nas diretrizes. A alimentação dos portugueses caracteriza-se por uma elevada ingestão, em relação às diretrizes, de açúcares livres e alimentos altamente processados, tanto

salgados quanto doces (93). Em 2020, apenas 26% da população portuguesa apresentava uma elevada adesão à dieta mediterrânica, significando assim que a maioria dos portugueses não segue este padrão alimentar protetor da saúde (94).

De forma a melhorar a qualidade da microbiota, os pacientes com HT devem ter também em atenção as seguintes recomendações:

- Consumo regular de 4 a 5 refeições por dia que forneçam os nutrientes necessários e ajuste do valor de energia consumida às necessidades individuais do paciente, uma vez que a restrição calórica ou uma dieta com baixo teor em gordura podem afetar a função da tiroide (6).
- O hipotiroidismo pode causar distúrbios gastrointestinais, como obstipação, pelo que deve ser dada atenção à ingestão adequada de água e fibra, com um consumo mínimo diário de 25g de fibra dietética. Alimentos à base de plantas, cacau, frutas e legumes, bem como cereais integrais, são boas fontes de fibra (6).
- A alta ingestão de nitritos e nitratos presentes em carne processada, como o bacon, linguiça e salame, pode inibir a captação de iodo na superfície dos folículos tiroidianos, pelo que deve ser evitada (89).
- A ingestão excessiva de ácidos gordos saturados pode provocar alterações na microbiota que conduzem à disbiose. Pelo contrário, a ingestão de ácidos gordos polinsaturados promove a qualidade da microbiota e melhora das funções metabólicas. As fontes preferenciais de gorduras são: azeite, óleo de abacate, abacate, óleo de noz ou nozes, peixes oleosos e frutos do mar. O azeite é rico em fenóis e ácido oleico e possui efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores (6,89). O consumo de peixes gordos é recomendado duas vezes por semana, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores (60,89).
- Escolha de produtos com menor grau de processamento: os produtos integrais contêm mais fibra dietética, quando comparados com produtos refinados e o consumo de alimentos integrais está associado a uma composição mais benéfica da microbiota, por isso, deve-se limitar o consumo de produtos processados, como doces, bebidas e outras fontes de sacarose e açúcares simples (6).
- Aumentar o consumo de alimentos ricos em compostos fenólicos. Estes modulam a composição da microbiota intestinal e auxiliam no estado de disbiose. Estes alimentos são, por exemplo o cacau, mel, frutas e vegetais (6).
- Fornecimento de carboidratos através dos grãos integrais, caracterizados por uma maior densidade nutricional e fibra alimentar. Os grãos integrais são fonte de energia para a microbiota que metaboliza carboidratos complexos e produz ácidos gordos de cadeia curta (AGCCs), importantes para o metabolismo, proliferação celular e sistema imunológico (6,89).
- Adotar uma dieta que elimine alergénios alimentares quando diagnosticados (6).
- Café e suplementos com fibras devem preceder a ingestão da LT4 por pelo menos uma hora para não interferir na absorção do fármaco (95).

7.1 Substâncias Bociogénicas

As substâncias bociogénicas são substâncias naturais que diminuem a captação do iodo pela glândula tiroide, inibindo a síntese das hormonas tiroideias. Existem vários alimentos que contêm substâncias bociogénicas, onde se distinguem duas categorias gerais: os alimentos de soja e os vegetais crucíferos. Para além disso, existem outros alimentos não incluídos nestas categorias, tais como a mandioca e o grão millet – que também contêm substâncias bociogénicas.

Os vegetais crucíferos são vegetais da família *Brassicaceae*, que incluem a couve, nabo, couve-flor, couve-de-bruxelas, repolho, brócolo e são fontes de glicosinolatos. Estudos com animais relataram que este composto se degrada num metabolito chamado tiocianato, que inibe a absorção de iodo pelas células da tiroide. No entanto, não há dados suficientes disponíveis que definam a quantidade de consumo de vegetais crucíferos necessária para afetar significativamente a síntese de hormonas. São necessários mais estudos clínicos para explorar a duração mínima e a quantidade de consumo destes vegetais. Embora os crucíferos possam ser fortemente promovidos pelos seus efeitos anti-carcinogénicos, esses benefícios podem acarretar o risco de induzir o surgimento de bócio e de hipotiroidismo em pacientes com baixa ingestão de iodo (95).

Relativamente à soja, existem vários estudos sobre as isoflavonas presentes na soja (são exemplos a genisteína e daidzeína) que inibem as hormonas da tiroide em pessoas com deficiência de iodo. Esta inibição pode ser devida à inibição da atividade da enzima TPO, conforme observado em estudos *in vitro* e em animais. Os efeitos das isoflavonas de soja na tiroide dependem do estado subjacente de iodo e da função tireoidiana (60,95). A soja pode também agravar os problemas na tiroide ao reduzir a absorção de T4 e contribuir para o desenvolvimento da doença autoimune da tiroide (96).

Outro alimento que pode causar bócio é o grão de painço ou millet. O millet é um tipo de milho rico em C-glicosilflavonas. Estudos *in vitro* em ratos mostraram que as C-glicosilflavonas inibiram 85% da enzima TPO. A mandioca, uma raiz tuberosa amilácea de uma árvore tropical, consumida de forma rotineira em alguns países africanos, também é outro alimento com capacidade bociogénica (95)

Existem vários procedimentos como a fervura e o cozimento que podem ajudar a reduzir a potência bociogénica destes alimentos (95,96), reduzindo a sua atividade até 30% no cozimento (60,97). Assim, é importante educar os pacientes sobre a preparação destes alimentos (97).

As recomendações indicam que os pacientes com hipotiroidismo devem reduzir a ingestão de alimentos bociogénicos. No entanto, não há necessidade de eliminar completamente estes produtos da dieta diária, pois contêm outros microelementos e vitaminas essenciais. Por exemplo, a soja tem um alto valor nutricional devido à presença de proteínas de fácil digestão e ácidos gordos polinsaturados (60). Outro estudo afirma que os pacientes com hipotiroidismo não precisam de evitar alimentos à base de soja, mas devem garantir um conteúdo adequado de iodo na sua dieta (97). Por outro lado, o consumo de vegetais crucíferos crus, deve ser limitado (uma vez por semana ou menos) (87) .

7.2 Lactose

Um estudo realizado em 83 pacientes com HT, verificou que 76% dos mesmos apresentavam intolerância à lactose. A restrição da ingestão de lactose nestes pacientes resultou na diminuição dos níveis de TSH (88,89,98). Esta restrição é ainda mais importante em pacientes que tomam LT4, pois a lactose é um componente comum nas formulações de LT4, e a intolerância a este componente reduz a biodisponibilidade do fármaco, o que pode obrigar ao uso de doses mais elevadas (6,88). Desta forma, os pacientes que tomam LT4 ou que apresentam TSH elevado devem realizar um teste de intolerância à lactose e eliminá-la da alimentação, se necessário (6). É de notar que a restrição deve ser implementada apenas após o diagnóstico, com base no teste respiratório de hidrogénio e metano (90).

7.3 Glúten

A doença celíaca (DC) é uma doença imunomediada caracterizada por inflamação crónica e destruição da estrutura vilosa do intestino delgado, que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos, em resposta ao consumo de glúten, um complexo proteico encontrado no trigo e outros grãos, como cevada e centeio (63,99). A DC é relativamente comum nas populações ocidentais com uma prevalência de cerca de 1%. Tem sido relatada a ocorrência frequente em pacientes com determinadas síndromes e distúrbios autoimunes, como síndrome de Down, síndrome de Turner, diabetes mellitus tipo 1 e doenças autoimunes da tiroide. A DC geralmente apresenta-se clinicamente com sintomas gastrointestinais, má absorção, perda de peso e/ou atraso no desenvolvimento infantil. Os adultos são na sua maioria assintomáticos, com indicadores séricos e histológicos positivos. Até à data, o único tratamento disponível para a DC é a dieta isenta de glúten (99). A DC é 10 vezes mais prevalente em pacientes com HT do que na população saudável (6). Isto ocorre porque a resposta imune desencadeada pelo glúten na DC pode também afetar a glândula da tiroide, pelo aumento da imunossensibilidade dos pacientes com DC, pela deficiência de elementos essenciais como selénio e iodo, devido à má absorção ou devido ao mimetismo molecular, que leva à reatividade cruzada do sistema imunológico, onde os anticorpos afetam ambos os tecidos-alvo (63,100). De acordo com uma meta-análise recente, todos os pacientes com doenças autoimunes da tiroide deveriam fazer rastreio para a DC, dada a prevalência aumentada da coexistência destes dois distúrbios. Os pacientes com HT devem ser submetidos a testes sorológicos celíacos, tais como: anticorpos anti-gliadina IgA e IgG, anticorpos anti-transglutaminase IgA e anticorpos anti-endomísio IgA. No caso de algum dos testes sorológicos celíacos for positivo, os pacientes devem ser investigados com gastroduodenoscopia e biópsia duodenal (63).

Um artigo de 2021 publicado no *Journal of Clinical Medicine*, mostrou que uma dieta sem glúten em pacientes com HT, sem DC, levou à redução de TSH e aumento da T4 livre em comparação com o grupo controlo, o que pode indicar que a dieta sem glúten melhora a absorção intestinal de LT4. Ainda assim, este estudo considera que não há evidências claras de que uma dieta sem glúten deve ser recomendada a todos os pacientes com HT, depois de excluir DC, sendo necessário a realização de mais estudos para avaliar se os doentes com Hashimoto obtêm benefícios em seguir uma dieta isenta de glúten (101). É importante referir que a aderência a uma dieta isenta de glúten deve ser sempre acompanhada por um nutricionista, de forma a evitar potenciais deficiências nutricionais de vários nutrientes: ferro, cálcio, zinco, vitamina D e B12, folato e magnésio, que podem comprometer a saúde da tiroide e aumentar o risco de desenvolver HT (6,100). Além disso, a qualidade de vida do

paciente pode ser impactada negativamente, devido à natureza restritiva deste regime alimentar (87). A adesão a longo prazo a uma dieta desequilibrada pode ser potencialmente prejudicial, causar vários efeitos adversos e comprometer a saúde do indivíduo (6). Para concluir, a eficácia da dieta isenta de glúten na prevenção de HT e hipotireoidismo continua a ser controversa, no entanto, para o tratamento da DC é obrigatório seguir uma dieta sem glúten (87). Esta dieta não deve ser incentivada na HT sem a presença de DC ou outra forma de intolerância ao glúten (6,102). É necessária mais investigação para uma melhor compreensão do papel do glúten nas doenças autoimunes (87).

8 Biodisponibilidade da Levotiroxina

Sabe-se que uma grande percentagem de pacientes que efetuam terapêutica com LT4 possuem doenças ou condições que podem reduzir a absorção intestinal da mesma, tais como refluxo gastroesofágico, síndrome do intestino irritado, alergias alimentares, intolerância à lactose, bypass gástrico, infeção por *Helicobacter pylori*, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, infeção parasitária por *Giardia lamblia*, entre outras, levando à necessidade de doses mais elevadas de LT4 (59,103,104). Adicionalmente, a secreção estomacal ácida normal representa um papel importante na absorção adequada de LT4. Indivíduos com acidez estomacal afetada, devido a doença ou uso de inibidores da bomba de prótons, também necessitam de doses maiores de LT4, de forma a atingir os níveis de TSH desejados (40,105). Por exemplo, a infeção por *Helicobacter pylori* pode reduzir a sua biodisponibilidade através do aumento do pH gástrico. Esta bactéria produz urease que neutraliza o ácido estomacal, diminuindo a secreção de ácido gástrico (40).

Sob outro ponto de vista, a absorção da LT4 é muito diminuída se a mesma for tomada após uma refeição. Mesmo tomada 15 minutos antes da refeição, os valores circulantes de TSH não normalizam. Posto isto, a recomendação comum é ingerir LT4 cerca de uma hora antes das refeições, evitando assim o risco de interações. Em particular, algumas bebidas e alimentos que afetam a absorção da LT4 são as fibras dietéticas, a soja, a papaia e o café (40,105).

De modo a lidar com os sintomas do hipotireoidismo, como o aumento de peso e obstipação, os pacientes frequentemente introduzem alimentos enriquecidos em fibras na dieta ou administram suplementos dietéticos com fibras. No entanto, estes comportamentos podem influenciar significativamente a biodisponibilidade da LT4. A fibra liga-se à levotiroxina e reduz a biodisponibilidade da mesma. Além disso, os produtos que contêm fibra intensificam os movimentos intestinais e, conseqüentemente, a absorção intestinal de LT4 pode ser alterada (105). Ainda assim, as fibras dietéticas possuem diversos benefícios para a saúde e não devem ser retiradas da alimentação, portanto, um aumento da dose de LT4 pode ser considerado em determinados casos (103).

Alguns artigos científicos também relatam que o café pode diminuir a eficácia e a segurança do tratamento com LT4 em pacientes com hipotireoidismo. Foi sugerido que uma hora de intervalo entre o café e a LT4 é suficiente para evitar a interação entre ambos (105). No que se refere à papaia, o princípio ativo desta fruta, a papaína, reduz a secreção de ácido gástrico até 48 horas e, como já foi referido, o aumento do pH gástrico está associado a uma menor absorção de LT. Existem outros ingredientes nas frutas que podem também reduzir a sua absorção, tais como os terpenoides, saponinas, alcaloides e flavonoides. Além disso, a papaia ainda contém fibras que se podem ligar à LT4 (105). Por último, outro fator que contribui para a redução da biodisponibilidade de LT4 é a ingestão de alguns suplementos, nomeadamente ricos em carbonato de cálcio (103).

9 Probióticos, Simbióticos e Pré-bióticos

Com base na informação referida nos capítulos anteriores, a restauração da microbiota intestinal pode ter um efeito benéfico no decurso da doença autoimune da tiroide, pois a sua composição afeta o metabolismo das iodotironinas e o estado de vários nutrientes como o iodo e o selênio. Neste contexto, os probióticos podem ajudar na modulação da microbiota intestinal (106).

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que conferem benefícios à saúde do seu hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas (49,107). Os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são os componentes principais das cepas probióticas, que melhoram a função intestinal ao evitar a acumulação de bactérias patogénicas (106). Sabe-se que pacientes com hipotireoidismo têm concentrações significativamente mais baixas de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* do que indivíduos saudáveis (49). Segundo *Bungau et al.* (2021) os probióticos tendem a funcionar de três formas: equilibrando as bactérias benéficas e nocivas no organismo; diminuindo as nocivas responsáveis por causar alergias e doenças; e renovando as bactérias benéficas (108). Os probióticos podem ainda proporcionar vários benefícios à saúde através da normalização da microbiota e da motilidade intestinal, excluindo competitivamente os agentes patogénicos e aumentando a produção de AGCCs (53). Diversos ensaios mostram alterações na microbiota induzida por probióticos, melhorando os sintomas gastrointestinais e na inflamação de vários órgãos em doenças como artrite reumatoide, colite ulcerativa e esclerose múltipla (109). Os probióticos modulam a microbiota intestinal, limitam a colonização intestinal por bactérias patogénicas, melhoram e fortalecem a função fisiológica da barreira intestinal e influenciam a produção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (110). Além disso, também auxiliam na síntese de vitaminas, regulação do trânsito intestinal e possuem efeitos benéficos na atividade da LT4 e hormonas tiroideas (55,106).

À semelhança das sugestões dietéticas, nenhuma sociedade endocrinológica emitiu recomendações sobre o papel dos probióticos, pré-bióticos ou simbióticos no tratamento de distúrbios da tiroide. As evidências atuais também são limitadas sobre este tópico (111), pois a maioria dos artigos baseiam-se em modelos animais, sendo assim, necessários mais estudos em humanos de forma a elucidar a importância do eixo tiroide-intestino e as possibilidades de intervenção no mesmo (49). Para além disso, o mecanismo pelo qual os probióticos contribuem para a modulação da microbiota não foi ainda completamente esclarecido (110).

Em 2017 foi realizado um ensaio clínico prospetivo por *Spaggiari et al.*, com o objetivo de investigar o impacto do VSL#3®, um suplemento probiótico de alta concentração de bactérias vivas liofilizadas que são componentes normais da microflora gastrointestinal humana, no metabolismo da LT4 em pacientes com hipotireoidismo. Esta mistura probiótica consiste em oito cepas bacterianas: quatro cepas de lactobacilos (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* e *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*), três cepas de bifidobactérias (*B. longum*, *B. breve* e *B. infantis*) e uma cepa de streptococcus (*S. salivarius subsp. thermophilus*). Os resultados mostraram uma maior necessidade de ajuste de dose de LT4 no grupo tratado apenas com levotiroxina. Os participantes que tomaram VSL#3® mostraram uma redução significativa de LT4 e diminuíram as flutuações séricas das hormonas tiroideas. Concluiu-se então que os probióticos têm um efeito positivo na prevenção de flutuações hormonais séricas (107,112). No entanto, não foi avaliada a composição da microbiota intestinal antes de iniciar a

suplementação, pelo que, não é claro se as concentrações aplicadas e a duração do tratamento (2 meses) foram adequadas para obter uma alteração significativa na composição da microbiota dos participantes (111). O probiótico *Lactobacillus reuterii* também mostrou ter um efeito benéfico na homeostase da glândula tireoide em ratinhos. Do ponto de vista funcional, os ratinhos que suplementaram o probiótico apresentaram níveis mais elevados de T4 e um comportamento mais ativo, assim como, uma constituição física mais magra (42).

A ingestão de probióticos em indivíduos saudáveis está associada a um impacto benéfico nos níveis de micronutrientes, incluindo vitamina B12, cálcio, folato, ferro e zinco. Além disso, os probióticos demonstraram melhorar a erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*, que está associada à gastrite e a uma menor absorção de nutrientes e LT4. Diversos estudos demonstraram que a erradicação desta bactéria melhora os níveis de TSH e pode até reduzir a dose de LT4 necessária. É de notar que os probióticos possuem eficácia na redução da inflamação e autoimunidade (4).

Relativamente à suplementação simbiótica, esta define-se por uma combinação de pró e pré-bióticos. Os pré-bióticos são componentes alimentares não digeríveis, que são fermentados pela microbiota intestinal e estimulam seletivamente o crescimento e diversidade de bactérias benéficas, com efeito positivo na saúde do hospedeiro. Os pré-bióticos incluem fruto-oligossacarídeos (FOS), galacto-oligossacarídeos (GOS) e açúcares polióis (53). Um estudo recente com 60 pacientes tratados com levotiroxina isoladamente ou em associação com uma suplementação simbiótica, mostrou efeitos benéficos em pacientes com hipotireoidismo, reduzindo significativamente a TSH, a dose de LT4 e a presença de fadiga e, ainda, aumentou a T3 livre em comparação com pacientes tratados apenas com LT4. No entanto, não foi observada nenhuma influência nos anti-TPO nem em marcadores inflamatórios. A suplementação neste estudo consistiu em sete cepas probióticas liofilizadas (*L. Casei*, *L. Acidophilus*, *L. Rhamnosus*, *L. Bulgaricus*, *B. Breve*, *B. Longum* e *Streptococcus Thermophilus*), e FOS como pré-bióticos, durante 8 semanas (49,106). Os simbióticos também podem aliviar a gravidade da obstipação em pacientes com hipotireoidismo, mas são necessárias evidências mais robustas para considerar a suplementação nestes pacientes. Investigações futuras também devem ter em consideração a composição da microbiota intestinal, avaliar os efeitos da suplementação a longo prazo, bem como examinar se os efeitos benéficos são mantidos após a interrupção da intervenção (111).

10 Conclusão

A Tiroidite de Hashimoto é uma doença autoimune de causa multifatorial que acomete especialmente mulheres e pessoas idosas, e que resulta na atrofia gradual da glândula tiroide. Esta atrofia provoca uma condição chamada hipotiroidismo, caracterizada por uma atividade metabólica reduzida, levando a sintomas inespecíficos e semelhantes às manifestações normais do envelhecimento. Estes sintomas têm um impacto muito grande na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, mesmo após a normalização da função da tiroide através da substituição hormonal, muitos pacientes referem baixa qualidade de vida devido à persistência dos sintomas. Esta doença é influenciada por diversos fatores e alguns deles, tais como os fatores ambientais, podem ser modificáveis. Assim, a nutrição e a dieta parecem ser estratégias complementares promissoras para o controlo e prevenção da sintomatologia relacionada com a Hashimoto.

Perante os estudos apresentados é possível concluir que existe uma relação entre a tiroide e o intestino, e que a disbiose intestinal é uma condição recorrente em pacientes com distúrbios da tiroide. Uma microbiota saudável é crucial para manter a homeostase da tiroide, uma vez que esta controla a proliferação de agentes patogénicos presentes no trato intestinal, regula a absorção de nutrientes e intervém na produção de vitaminas, enzimas e minerais essenciais ao bom funcionamento da tiroide, como o iodo, selénio, zinco, vitamina D e ferro.

Ao longo deste trabalho fica claro que a alimentação tem um efeito positivo na sintomatologia e evolução da Tiroidite de Hashimoto e que possui uma influência significativa na absorção da levotiroxina. Um regime alimentar adequado e suplementação correta podem complementar o tratamento farmacológico desta doença e favorecer a sintomatologia, melhorando a função da glândula tiroideia, bem como regular os níveis de TSH, T3, T4, Anti-TPO e Anti-TG e reduzir a taxa de complicações derivadas da doença. Nos pacientes com HT é fundamental a realização de uma avaliação nutricional, uma vez que as recomendações dietéticas devem ser individualizadas, determinadas com base nos hábitos alimentares existentes e acompanhadas por um profissional de saúde.

A cooperação entre endocrinologistas, nutricionistas e farmacêuticos é essencial para o acompanhamento dos pacientes com Hashimoto e para a prevenção de complicações. O farmacêutico consegue ter um contacto próximo com os utentes, e por isso, pode ter um papel ativo na prevenção da HT ou na melhoria dos sintomas quando a doença já se encontra instalada. O farmacêutico é capaz de identificar os sinais e sintomas, e promover uma melhor qualidade de vida aos doentes através da monitorização da adesão à terapêutica e de um aconselhamento regular relativamente a recomendações dietéticas e suplementação e, se necessário, reencaminhar o paciente para outro especialista. Sugere-se também que os profissionais de saúde informem os seus pacientes acerca da importância dos nutrientes necessários ao bom funcionamento da tiroide e dos riscos de uma nutrição inadequada, assim como a importância da mudança do comportamento e do padrão alimentar, de forma a alcançar melhores resultados clínicos.

Por fim, há uma necessidade muito grande de mais investigação com estudos mais aprofundados, que incluam populações específicas e durante períodos mais longos, de modo que seja possível obter resultados mais conclusivos e com robustez suficiente para que as conclusões sejam significativas. A importância da alimentação na Tiroidite de Hashimoto

deverá continuar a ser um foco de estudo e de trabalho, visando melhorar os resultados dos pacientes diagnosticados com HT e garantir-lhes uma melhor qualidade de vida.

11 Referências Bibliográficas

1. Mazzucca CB, Raineri D, Cappellano G, Chiocchetti A. How to tackle the relationship between autoimmune diseases and diet: Well begun is half-done. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI; 2021.
2. Abdelhamid L, Luo XM. Diet and Hygiene in Modulating Autoimmunity During the Pandemic Era. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
3. Mikulska AA, Karaźniewicz-Łada M, Filipowicz D, Ruchała M, Głowska FK. Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management—An Overview. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
4. Ruscio M, Guard G, Piedrahita G, D'Adamo CR. The Relationship between Gastrointestinal Health, Micronutrient Concentrations, and Autoimmunity: A Focus on the Thyroid. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
5. Danailova Y, Velikova T, Nikolaev G, Mitova Z, Shinkov A, Gagov H, et al. Nutritional Management of Thyroiditis of Hashimoto. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
6. Ihnatowicz P, Drywien M, Wator P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of hashimoto's thyroiditis. Vol. 27, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. Institute of Agricultural Medicine; 2020. p. 184–93.
7. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases*. Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases. Humana Press; 2008.
8. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. Vol. 19, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2020.
9. Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Dev*. 2014;26:158–70.
10. Caturegli P, de Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. Vol. 13, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier; 2014. p. 391–7.
11. Cayres LC de F, de Salis LVV, Rodrigues GSP, Lengert A van H, Biondi APC, Sargentini LDB, et al. Detection of Alterations in the Gut Microbiota and Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis. *Front Immunol*. 2021 Mar 5;12.
12. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. Vol. 132, *Polish Archives of Internal Medicine*. Medycyna Praktyczna Cholerzyn; 2022.
13. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: What do we know so far? Vol. 2015, *Journal of Immunology Research*. Hindawi Publishing Corporation; 2015.

14. Freitas C, Rodrigues F, Rocha G, Simões H, Miguel M, Azevedo T. Diagnosis, Treatment and Follow up of Primary Hypothyroidism in the Adult. Position Statement of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM) and the Thyroid Study Group (GET). *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2019;(0):0.
15. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. Vol. 19, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2020.
16. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. Vol. 132, *Polish Archives of Internal Medicine*. Medycyna Praktyczna Cholerzyn; 2022.
17. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Vol. 33, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2019.
18. Freitas C, Rodrigues F, Rocha G, Simões H, Miguel M, Azevedo T. Diagnosis, Treatment and Follow up of Primary Hypothyroidism in the Adult. Position Statement of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM) and the Thyroid Study Group (GET). *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 1999;(0):0.
19. Groenewegen KL, Mooij CF, van Trotsenburg ASP. Persisting symptoms in patients with Hashimoto's disease despite normal thyroid hormone levels: Does thyroid autoimmunity play a role? A systematic review. Vol. 4, *Journal of Translational Autoimmunity*. Elsevier B.V.; 2021.
20. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Vol. 33, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2019.
21. Jin B, Wang S, Fan Z. Pathogenesis Markers of Hashimoto's Disease—A Mini Review. Vol. 27, *Frontiers in Bioscience - Landmark*. Bioscience Research Institute; 2022.
22. Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto Thyroiditis: A Century Later [Internet]. 2012. Available from: www.anatomicpathology.com
23. Morais Vilaça AJ, José C., Ferreira A, Pereira L. Relação entre Tiroidite de Hashimoto e doença periodontal - que evidência? Porto; 2015.
24. Melo M. *Tiroidites Autoimunes*. Coimbra; 2006.
25. Vargas-Uricoechea H. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells*. 2023 Mar 16;12(6):918.
26. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. Vol. 4, *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*. 2008. p. 454–60.

27. Saranac L, Zivanovic S, Bjelakovic B, Stamenkovic H, Novak M, Kamenov B. Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? Vol. 75, *Hormone Research in Paediatrics*. 2011. p. 157–65.
28. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. Environmental issues in thyroid diseases. Vol. 8, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Research Foundation; 2017.
29. Luo Y, Kawashima A, Ishido Y, Yoshihara A, Oda K, Hiroi N, et al. Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease. Vol. 15, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2014. p. 12895–912.
30. Kalarani IB, Veerabathiran R. Impact of iodine intake on the pathogenesis of autoimmune thyroid disease in children and adults. Vol. 27, *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. Korean society of pediatric endocrinology; 2022. p. 256–64.
31. Leko MB, Gunjača I, Pleić N, Zemunik T. Environmental factors affecting thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 2;22(12).
32. Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. Vol. 31, *Endocrinology and Metabolism*. Korean Endocrine Society; 2016. p. 213–22.
33. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Vol. 33, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2019.
34. Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Hormone and Metabolic Research*. 2015 Apr 16;47(10):702–10.
35. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. Vol. 44, *Journal of Endocrinological Investigation*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 883–90.
36. Raff H, Levitzky MG. *Medical physiology : a systems approach*. McGraw-Hill; 2011.
37. Muhannad AS, Muhammad AA, Sharma S. *Physiology, Thyroid Hormone*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022.
38. Moini J, Pereira K, Samsam M. Iodine and thyroid hormones. In: *Epidemiology of Thyroid Disorders*. Elsevier; 2020. p. 45–62.
39. Koepfen BM, Stanton BA. *Berne And Levy Physiology* . seventh. Philadelphia: Elsevier - Health Sciences Division; 2015.
40. G. IANIRO, F. MANGIOLA, T.A. DI RIENZO, S. BIBBÒ, F. FRANCESCHI, A.V. GRECO, et al. Levothyroxine absorption in health and. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:451–6.
41. Benvenga S. Thyroid Gland, Anatomy and Physiology. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2nd ed. Elsevier; 2018. p. 453–5.

42. Virili C, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S, Centanni M. Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. Vol. 19, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Springer New York LLC; 2018. p. 293–300.
43. D'Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clinica Chimica Acta*. 2015;451:97–102.
44. Ishaq HM, Mohammad IS, Guo H, Shahzad M, Hou YJ, Ma C, et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017 Nov 1;95:865–74.
45. Liu J, Qin X, Lin B, Cui J, Liao J, Zhang F, et al. Analysis of gut microbiota diversity in Hashimoto's thyroiditis patients. *BMC Microbiol*. 2022 Dec 1;22(1).
46. Köhling HL, Plummer SF, Marchesi JR, Davidge KS, Ludgate M, Köhling HL. The microbiota and autoimmunity: their role in thyroid autoimmune diseases. 2017.
47. Tomasello G, Mazzola M, Leone A, Sinagra E, Zummo G, Farina F, et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomedical Papers*. 2016;160(4):461–6.
48. Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You are what you eat—the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders— A review. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020.
49. Knezevic J, Starchl C, Berisha AT, Amrein K. Thyroid-gut-axis: How does the microbiota influence thyroid function? Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–16.
50. Gong B, Wang C, Meng F, Wang H, Song B, Yang Y, et al. Association Between Gut Microbiota and Autoimmune Thyroid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 12, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
51. Cayres LC de F, de Salis LVV, Rodrigues GSP, Lengert A van H, Biondi APC, Sargentini LDB, et al. Detection of Alterations in the Gut Microbiota and Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis. *Front Immunol*. 2021 Mar 5;12.
52. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
53. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut microbiome: Profound implications for diet and disease. *Nutrients*. 2019 Jul 1;11(7).
54. Zhao F, Feng J, Li J, Zhao L, Liu Y, Chen H, et al. Alterations of the gut microbiota in hashimoto's thyroiditis patients. *Thyroid*. 2018 Feb 1;28(2):175–86.
55. Spisni E, Turrone S, Shahaj S, Spigarelli R, Ayala D, Chiara Valerii M. Natural Compounds in the Modulation of the Intestinal Microbiota: Implications in Human Physiology and Pathology [Internet]. 2018. Available from: www.intechopen.com
56. Liu Q, Sun W, Zhang H. Interaction of Gut Microbiota with Endocrine Homeostasis and Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 1;14(11).

57. da Silva GB, Yamauchi MA, Bagatini MD. Oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: possible adjuvant therapies to attenuate deleterious effects. *Molecular and Cellular Biochemistry*. Springer; 2022.
58. Liu J, Qin X, Lin B, Cui J, Liao J, Zhang F, et al. Analysis of gut microbiota diversity in Hashimoto's thyroiditis patients. *BMC Microbiol*. 2022 Dec 1;22(1).
59. Bargiel P, Szczuko M, Stachowska L, Prowans P, Czapla N, Markowska M, et al. Microbiome metabolites and thyroid dysfunction. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021.
60. Regulska-Ilow B, Kawicka A. Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. *Postepy Hig Med Dosw [Internet]*. 2015;69:80–90. Available from: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1136383>
61. Teixeira D, Calhau C, Pestana D, Vicente L, Graça P. Iodo - Importância para a saúde e o papel da alimentação. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável Direção-Geral da Saúde, editor. 2014.
62. Rayman MP. Symposium 2: Nutrient interactions and their role in protection from chronic diseases: Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. In: *Proceedings of the Nutrition Society*. Cambridge University Press; 2019. p. 34–44.
63. Lontiris MI, Mazokopakis EE. 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 [Internet]. Vol. 20, *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*. Chania; 2017. Available from: www.nuclmed.gr
64. Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. Vol. 27, *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc.; 2017. p. 597–610.
65. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: More good news for clinicians. Vol. 78, *Clinical Endocrinology*. 2013. p. 155–64.
66. Giammanco M, Giammanco MM. Selenium: A Cure for Autoimmune Thyroiditis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020 Oct 15;21(8):1377–8.
67. Santos LR, Vasconcelos Bessa I, da Rocha AG, Neves C, Freitas C, Soares P. Survey on selenium clinical supplementation In autoimmune thyroid disease. *Eur Thyroid J*. 2023 Jan 9;
68. Zhou Q, Xue S, Zhang L, Chen G. Trace elements and the thyroid. Vol. 13, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
69. Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders — essential knowledge for clinicians. Vol. 16, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Research; 2020. p. 165–76.
70. Santos LR, Neves C, Melo M, Soares P. Selenium and selenoproteins in immune mediated thyroid disorders. Vol. 8, *Diagnostics*. MDPI; 2018.

71. Gorini F, Sabatino L, Pingitore A, Vassalle C. Selenium: An element of life essential for thyroid function. Vol. 26, *Molecules*. MDPI; 2021.
72. Babić Leko M, Jureško I, Rozić I, Pleić N, Gunjača I, Zemunik T. Vitamin D and the Thyroid: A Critical Review of the Current Evidence. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023.
73. Zhao R, Zhang W, Ma C, Zhao Y, Xiong R, Wang H, et al. Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
74. Czarnywojtek A, Florek E, Pietrończyk K, Sawicka-Gutaj N, Ruchała M, Ronen O, et al. The Role of Vitamin D in Autoimmune Thyroid Diseases: A Narrative Review †. Vol. 12, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2023.
75. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. 2016.
76. Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. Vitamin d and autoimmune thyroid disease— cause, consequence, or a vicious cycle? Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–20.
77. Duntas LH, Alexandraki KI. On the Centennial of Vitamin D—Vitamin D, Inflammation, and Autoimmune Thyroiditis: A Web of Links and Implications. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
78. HARVARD T.H CHAN. Vitamin D [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 29]. Available from: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/vitamin-d/>
79. Khanam S. Impact of zinc on thyroid metabolism. *J Diabetes Metab Disord Control*. 2018 Feb 26;5(1):27–8.
80. Krishnamurthy HK, Reddy S, Jayaraman V, Krishna K, Song Q, Rajasekaran KE, et al. Effect of Micronutrients on Thyroid Parameters. *J Thyroid Res*. 2021;2021.
81. Szczepanik J, Podgórski T, Domaszewska K. The level of zinc, copper and antioxidant status in the blood serum of women with Hashimoto's thyroiditis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 1;18(15).
82. National Institutes of Health (NIH) Office of Dietary Supplements (ODS). Zinc [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>
83. Arora M. Study of Trace Elements in Patients of Hypothyroidism with Special Reference to Zinc and Copper. *Biomed J Sci Tech Res*. 2018 Jul 5;6(2).
84. National Institutes of Health (NIH) Office of Dietary Supplements (ODS). Iron - Fact Sheet for Health Professionals. 2022.
85. Al Alawi AM, Al Badi A, Al Huraizi A, Falhammar H. Magnesium: The recent research and developments. In: *Advances in Food and Nutrition Research*. Academic Press Inc.; 2021. p. 193–218.
86. National Institutes of Health. Magnesium - Fact Sheet for Health Professionals . 2022.

87. Wojtas N, Wadolowska L, Bandurska-Stankiewicz E. Evaluation of qualitative dietary protocol (Diet4hashi) application in dietary counseling in hashimoto thyroiditis: Study protocol of a randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 1;16(23).
88. Osowiecka K, Myszkowska-Ryciak J. The Influence of Nutritional Intervention in the Treatment of Hashimoto's Thyroiditis—A Systematic Review. Vol. 15, *Nutrients*. MDPI; 2023.
89. Kaličanin D, Brčić L, Ljubetić K, Barić A, Gračan S, Brekalo M, et al. Differences in food consumption between patients with Hashimoto's thyroiditis and healthy individuals. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
90. Ihnatowicz P, Wątor P, Gębski J, Fraćkiewicz J, Drywień ME. Are nutritional patterns among polish hashimoto thyroiditis patients differentiated internally and related to ailments and other diseases? *Nutrients*. 2021 Nov 1;13(11).
91. DGS - Direção Geral de Saúde. Guia Alimentar Mediterrânico: Relatório justificativo do seu desenvolvimento. 2016.
92. Kaličanin D, Cvek M, Barić A, Škrabić V, Punda A, Boraska Perica V. Associations between vitamin D levels and dietary patterns in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Front Nutr*. 2023;10.
93. Bober J, Wiśniewska K, Okręglińska K. Eating Behaviours of Polish and Portuguese Adults—Cross-Sectional Surveys. *Nutrients*. 2023 Apr 1;15(8).
94. João Gregório M, Mendes de Sousa S, Chkoniya V, Graça P. Estudo de Adesão ao Padrão Alimentar Mediterrânico [Internet]. Direção-Geral da Saúde, editor. 2020. Available from: www.dgs.pt
95. Babiker A, Alawi A, Atawi M, Alwan I. The role of micronutrients in thyroid dysfunction. *Sudan J Paediatr*. 2020;13–9.
96. Bajaj JK, Salwan P, Salwan S. Various possible toxicants involved in thyroid dysfunction: A review. Vol. 10, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Journal of Clinical and Diagnostic Research; 2016. p. FE01–3.
97. Kumar KVSH, Sharma R, Bharti S. Diet and thyroid - myths and facts. *Journal of Medical Nutrition and Nutraceuticals*. 2014;3(2):180.
98. Jiang W, Lu G, Gao D, Lv Z, Li D. The relationships between the gut microbiota and its metabolites with thyroid diseases. Vol. 13, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
99. Ashok T, Patni N, Fatima M, Lamis A, Siddiqui SW. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease: The Two Peas in a Pod. *Cureus*. 2022 Jun 23;
100. Ihnatowicz P, Wątor P, Drywień ME. The importance of gluten exclusion in the management of Hashimoto's thyroiditis. Vol. 28, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. Institute of Agricultural Medicine; 2021. p. 558–68.

101. Pobłocki J, Pańka T, Szczuko M, Telesiński A, Syrenicz A. Whether a gluten-free diet should be recommended in chronic autoimmune thyroiditis or not?—a 12-month follow-up. *J Clin Med*. 2021 Aug 1;10(15).
102. Szczuko M, Syrenicz A, Szymkowiak K, Przybylska A, Szczuko U, Poblöcki J, et al. Doubtful Justification of the Gluten-Free Diet in the Course of Hashimoto's Disease. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
103. Caron P, Grunenwald S, Persani L, Borson-Chazot F, Leroy R, Duntas L. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. Vol. 23, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Springer; 2022. p. 463–83.
104. Virili C, Centanni M. “With a little help from my friends” - The role of microbiota in thyroid hormone metabolism and enterohepatic recycling. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Dec 15;458:39–43.
105. Wiesner A, Gajewska D, Paśko P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements—a systematic review. Vol. 14, *Pharmaceuticals*. MDPI AG; 2021.
106. Talebi S, Karimifar M, Heidari Z, Mohammadi H, Askari G. The effects of synbiotic supplementation on thyroid function and inflammation in hypothyroid patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020 Jan 1;48.
107. Virili C, Stramazzo I, Centanni M. Gut microbiome and thyroid autoimmunity. Vol. 35, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2021.
108. Bungau SG, Behl T, Singh A, Sehgal A, Singh S, Chigurupati S, et al. Targeting probiotics in rheumatoid arthritis. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI; 2021.
109. Liu Y, Alookaran JJ, Rhoads JM. Probiotics in autoimmune and inflammatory disorders. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
110. Spaggiari G, Brigante G, Vincentis S De, Cattini U, Roli L, De Santis MC, et al. Probiotics ingestion does not directly affect thyroid hormonal parameters in hypothyroid patients on levothyroxine treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Nov 14;8(NOV).
111. Zawadzka K, Kałuzińska K, J. Świerz M, Sawiec Z, Antonowicz E, Leończyk-Spórna M, et al. Are probiotics, prebiotics, and synbiotics beneficial in primary thyroid diseases? A systematic review with meta-analysis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2023;30:217–23.
112. Fröhlich E, Wahl R. Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease. Vol. 30, *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Elsevier Inc.; 2019. p. 479–90.