



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**INFLUÊNCIA DA TIROIDITE DE HASHIMOTO NA DOENÇA
PERIODONTAL**

Trabalho submetido por
Inês Sofia Prata Pedroso
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**INFLUÊNCIA DA TIROIDITE DE HASHIMOTO NA DOENÇA
PERIODONTAL**

Trabalho submetido por
Inês Sofia Prata Pedroso
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professora Doutora Júlia Ribeiro Antunes

e coorientado por
Professor Doutor Carlos Monteiro

outubro de 2020

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Júlia Ribeiro Antunes, pela sua compreensão, paciência disponibilidade e acima de tudo orientação na realização desta dissertação de mestrado. Muito obrigada pela coragem que sempre me incutiu.

Ao meu co-orientador, Professor Carlos Monteiro, pelo apoio e boa disposição que me fez levar este projeto com um pouco mais de tranquilidade.

A todos os docentes desta instituição, que pela resiliência e profissionalismo continuam a formar profissionais sempre com o maior orgulho e dedicação.

À minha família, especialmente aos meus pais, por me terem proporcionado esta oportunidade única na vida, sempre com o maior apoio, amor e dedicação. Quero agradecer também aos meus avós pela ajuda durante estes 5 anos de muitas despesas e dores de cabeça.

Ao meu namorado e companheiro de aventuras Tiago, por toda a compreensão, apoio incondicional e amor. Sem ti, tudo teria sido mais difícil.

Aos meus irmãos, em especial ao meu irmão Egas pelo modelo que foi para mim neste curso.

Às minhas colegas de box e amigas Rute e Raquel, por toda a ajuda, companheirismo e diversão, sem vocês não teria conseguido.

Aos meus colegas de casa Ricardo e Pedro, que me proporcionaram muitos momentos de diversão e companheirismo. Obrigada Ricardo por todas as vezes que me desencaminhaste com pizzas.

À Catarina, Margarida, Tânia, Mariana, Pedro, essencialmente a todos que em alguma parte deste percurso académico me deram a mão e me ajudaram a prosseguir.

Aos meus amigos/as e colegas que comigo partilharam esta experiência.

A todas as funcionárias da clínica universitária por toda a disponibilidade e ajuda.

A todos, o meu mais profundo e sincero obrigado.

Dedicatória

Dedico esta tese à minha família, que tornou tudo isto possível. O vosso amor, ajuda e apoio foram essenciais nesta jornada atribulada da minha vida. A vocês devo a maior prenda que alguém pode receber, uma ferramenta com a qual posso trabalhar, ganhar a minha independência e um dia construir algo meu. Nada se compara a isso, à luta pelo meu futuro como se a vossa vida dependesse disso.

Dedico em especial à minha mãe, não tenho palavras para a descrever, é a melhor mãe e amiga do mundo e todos os dias me acalmou, tranquilizou e encorajou. Tudo te devo a ti.

Dedico também esta tese ao meu namorado por todo o apoio e companhia que me deu ao longo destes 5 anos, por me apoiar nos bons e especialmente nos maus momentos. És o meu eterno pilar.

Por fim, dedico aos meus avós por me ajudarem a mim e aos meus pais para que este barco chegasse a bom porto. E chegou, pelo que estou eternamente grata a todos vós.

Amo-vos a todos com todo o meu coração.

Resumo

Hoje em dia, há um aumento no interesse do estudo de doenças sistêmicas com impacto na saúde oral e mais especificamente no periodonto. Estando as doenças autoimunes em crescendo na população, o objetivo principal deste estudo assentou no estudo da possível influência de uma das doenças autoimunes mais prevalentes, a Tireoidite de Hashimoto, no periodonto e quais os mecanismos desta patologia que podem afetar a saúde do periodonto e provocar doença periodontal.

A Tireoidite de Hashimoto é uma doença inflamatória autoimune da tiroide, caracterizada pela produção de anticorpos direcionados contra a glândula tiroide provocando uma inflamação crônica, responsável pelo hipotireoidismo característico desta doença. O diagnóstico é feito muitas vezes através dos seus autoantígenos, peroxidase tireoidiana (TPO) e a tireoglobulina (TG), e complementarmente através de outros marcadores laboratoriais. A resposta imunológica existente na Tireoidite de Hashimoto envolve ativação linfócitos T (CD4+ auto-reativos e CD8+ citotóxicos) e células B produtoras de anticorpos anti tireoideus. O tratamento mais comum desta patologia consiste na reposição hormonal com levotiroxina.

A doença periodontal é uma patologia de etiologia multifatorial onde o biofilme dentário tem um papel crucial, enquanto fator etiológico primário, sendo esta doença apenas manifestada e desenvolvida na presença de agentes bacterianos patogênicos. A relação causal entre doença sistêmica e doença periodontal é o principal determinante da doença periodontal e consoante a Nova Classificação criada pela Academia Americana de Periodontologia e pela Federação Europeia de Periodontologia em 2017, esta patologia pode ser classificada em vários Estágios e Graus.

O interesse em perceber o impacto que a Tireoidite de Hashimoto e sua patogénese têm na doença periodontal, surge pelo facto de ambas se tratarem de patologias complexas no que diz respeito à sua etiopatogenia, e adicionalmente por a influência da Tireoidite de Hashimoto na saúde oral, mais especificamente na doença periodontal, não ser devidamente estudado e valorizado pelos médicos dentistas.

Palavras-chave: *Tireoidite de Hashimoto; Doença Periodontal; Autoimunidade*

Abstract

Today, there is an increased interest in the study of systemic diseases with an impact on oral health and more specifically on the periodontium. As autoimmune diseases are on the rise in the population, the main objective of this study was to study the possible influence of one of the most prevalent autoimmune diseases, Hashimoto's Thyroiditis, on the periodontium and which mechanisms of this pathology can affect the health of the periodontium and cause periodontal disease.

Hashimoto's Thyroiditis is an autoimmune inflammatory disease of the thyroid characterized by the production of antibodies directed against the thyroid gland causing chronic inflammation responsible for hypothyroidism. The diagnosis is often made through its thyroid peroxidase (TPO) and thyroglobulin (TG) autoantigens and complementarily through other laboratory markers. The immune response in Hashimoto's Thyroiditis involves activation of auto-reactive T lymphocytes (CD4+ and CD8+ cytotoxic) and B cells producing anti thyroid antibodies. The most common treatment for this condition is replacement of the hormone levothyroxine.

Periodontal disease is a multifactorial pathology with dental biofilm playing a crucial role as a primary etiological factor, this disease being only manifested and developed in the presence of pathogenic bacterial agents. The causal relationship between systemic disease and periodontal disease is the main determinant of periodontal disease and according to the New Classification created by the American Academy of Periodontology and the European Federation of Periodontology in 2017, this pathology can be classified in several Stages and Degrees.

The interest in understanding the impact of Hashimoto's Thyroiditis and its pathogenesis on periodontal disease arises from the fact that both are complex pathologies with respect to their etiopathogeny, and additionally that Hashimoto's Thyroiditis and its impact on oral health and more specifically on periodontal disease is not properly studied and valued by dentists.

Keywords: Hashimoto's Thyroiditis; Periodontal Disease; Autoimmunity

Índice

I.	Introdução.....	15
II.	Desenvolvimento	17
2.1	Tireoidite de Hashimoto	17
2.1.1.	Mecanismo da patologia.....	19
2.1.2.	Suscetibilidade Genética, Ambiental e Endógena.....	20
2.1.3.	Diagnóstico.....	22
2.1.4.	Tratamento.....	23
2.1.5.	Patogénese	25
2.1.6	Anticorpos Anti-tiroideus	31
2.1.7	Insuficiência de Vitamina D na Tireoidite de Hashimoto	32
2.2	Doença Periodontal.....	35
2.2.1	O que é a Doença Periodontal?.....	35
2.2.2	Etiologia e Suscetibilidade	36
2.2.3	Imunopatogénese da Doença Periodontal.....	37
2.2.4	Diagnóstico.....	37
2.2.5	Nova Classificação das Doenças Periodontais	37
2.2.6	Tratamento.....	45
2.3	Como a Tireoidite de Hashimoto influencia a doença periodontal?	46
2.3.1	Insuficiência de Vitamina D na TH e a sua influência no periodonto.....	46
2.3.2	Libertação de Mediadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias pelo TH1 e TH17 na TH e a sua influência no periodonto	47
2.3.3	Papel do VEGF caraterístico da TH e a sua disfunção endotelial na doença periodontal.....	48
2.3.4	Hipotiroidismo característico da Tireoidite de Hashimoto na perda de osso alveolar	49
III.	Conclusão	51
IV.	Bibliografia.....	55

Índice de Figuras

Figura 1-Mecanismo de ação da glândula tireoide. Adaptado de Kubo et al. (2018)	17
Figura 2- Sequência de eventos na etiopatogenia da Tireoidite de Hashimoto. Adaptado de Melo et al. (2006).....	27
Figura 3- Envolvimento da via apoptótica mediada pelo Fas na doença autoimune da tireoide. Adaptado de Melo et al. (2006).....	31
Figura 4- Resumo dos mecanismos que podem relacionar a Tireoidite de Hashimoto com a doença periodontal. Adaptado de Moraes et al. (2016).....	48

Índice de Tabelas

Tabela 1- Estágios de inibição do processo autoimune pela Vitamina D. Adaptado de Lacka & Maciejewski (2013)	34
Tabela 2- Classificação das doenças e condições periodontais. Adaptado de Silva-Boghossian et al. (2018)	38
Tabela 3- Classificação das periodontites baseadas no estágio. Adaptado de Silva-Boghossian et al. (2018)	42
Tabela 4- Classificação das periodontites baseadas no grau. Adaptado de Silva-Boghossian et al. (2018)	44

Índice de Siglas

AcTPO	Anticorpo antitireoperoxidase
Ag	Antigénio
Anti- TG	Anticorpos anti-tiroglobulina
Anti-TPO	Anticorpos anti-tiroperoxidase
Bcl-2	B-cell lymphoma/leukemia 2
CAA	Células apresentadoras de antígenios
Células Treg	Células T regulatórias
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated 4
CYP1α	Enzima 1 α -hidroxilase
D2	Enzima deiodinase tipo II
FasL	Ligando de Fas
FOXP3	Forkhead box P3
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HLA	Human leukocyte antigen
ICAM	Intracellular Adhesion Molecule
IFN-γ	Interferão-gama
Ig 24	Imunoglobulinan 24
Ig A	Imunoglobulina A
Ig G	Imunoglobulina G
Ig M	Imunoglobulina M
IL-1	Interleucina 1
IL-1β	Interleucina 1 beta
IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4

IL-5	Interleucina 5
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-17	Interleucina 17
IL-22	Interleucina 22
IL-23	Interleucina 23
LFA-3	Antígeno-3 associado à função linfocitária
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMPs	Metaloproteinases
NIP	Nível de inserção periodontal
OPG	Osteoprotegerina
p53	Tumor protein p53
POR	Perda Óssea Radiográfica
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22
RANK	Recetor ativador do fator nuclear kappa-B
RANKL	Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa-B
RORγT	Receptor-related or-phan receptor γ t
SNPs	Polimorfismo de nucleótido único
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TCD4+	Linfócitos TCD4
TCD8+	Linfócitos TCD8

TG	Tireoglobulina
TGF-β	Fator de crescimento transformante beta
Th0	T helper 0
Th1	T helper 1
Th 17	T helper 17
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TPO	Tireoperoxidase
TPOAb	Anticorpo TPO
TRAb	Anticorpo anti recetor de TSH
TRAP	Fosfatase ácida resistente ao tartarato
THR	Hormona libertadora de tireotrofina
TSH	Tireotrofina (hormona estimuladora da tireoide)
TSH- R	Recetor de TSH
TH	Tireoidite de Hashimoto
VDR	Recetor de vitamina D
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial

I. Introdução

Nos dias de hoje, a procura constante das possíveis influências na saúde periodontal e da sua relação com o aparecimento de doença periodontal tem se tornado um enorme desafio para os médicos dentistas na medida em que procuram constantemente o melhor tratamento e a melhor maneira de obter sucesso no mesmo (Morais et al., 2016).

A influência em específico que se vai estudar é a Tireoidite de Hashimoto, doença autoimune crónica, responsável pela destruição da tireoide. O grande objetivo deste trabalho é perceber como esta patologia influencia o desenvolvimento da doença periodontal (Nogueira, 2017).

Importante esclarecer antes de mais que a doença periodontal é uma doença multifatorial que tem como principal fator etiológico a placa dentária microbiana, sendo a patogénese da doença periodontal proveniente da acumulação de várias espécies bacterianas no biofilme subgingival, mais especificamente bactérias anaeróbias gram-negativas e bactérias microaerofílicas como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Campylobacter rectus* (Costa et al., 2020) da interação de fatores ambientais, comportamentais e/ou hereditários e como estes se relacionam com o sistema imunitário. Esta patologia afeta indivíduos de diferentes idades, sendo que a inflamação crónica dos tecidos periodontais provoca a destruição dos mesmos e conseqüentemente perda de elementos dentários (Vanderlei et al., 2018).

A progressão e a severidade da destruição periodontal causada pela doença periodontal dependem do balanço entre a virulência do biofilme local e a resposta imunitária do hospedeiro (Silva-boghossian et al., 2018).

Ao longo dos anos várias interações entre a doença periodontal e outras doenças sistémicas têm sido alvo de investigação como é o caso das doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, obesidade, diabetes mellitus, stress (Genco, Robert J. & Borgnakke, 2013), sendo que nos últimos anos têm surgido novas interações alvo de estudo, como é o caso das alterações hormonais, distúrbio este intimamente ligado à Tireoidite de Hashimoto na doença periodontal (Costa et al., 2020).

Existe também evidência que a severidade e a prevalência da doença periodontal aumenta em indivíduos com doenças autoimunes como é o caso de artrite reumatoide, e sendo a Tireoidite de Hashimoto uma doença autoimune surgiu o interesse em estudar a influência da mesma na doença periodontal (Costa et al., 2020).

A Tireoidite de Hashimoto, conhecida também como tireoidite linfocítica crônica, consiste na inflamação da tiroide causada por uma falha do sistema imunológico, visto que o organismo fabrica anticorpos contra as células saudáveis da tiroide e estes provocam a destruição da glândula ou a redução da sua atividade, o que pode levar ao hipotireoidismo por carência na produção dos hormônios T3 e T4 podendo esta carência estar associada a alterações no sistema estomatognático, como a hipoplasia condilar, atresia maxilar ou mandibular, hipodesenvolvimento da mandíbula, prognatismo maxilar, hipoplasia de esmalte e dentina, taurodontia e retardo na erupção dentária e no desenvolvimento radicular (Azevedo et al., 2019).

A Tireoidite de Hashimoto, assim como a maioria das doenças autoimunes são silenciosas, o que dificulta inevitavelmente o diagnóstico, provocando por isso um atraso no tratamento e até na prevenção da sua influência no organismo (Azevedo et al., 2019).

O grande objetivo deste trabalho é perceber se existe influência da Tireoidite de Hashimoto, como doença endócrina autoimune, no periodonto e conseqüentemente na doença periodontal, alertando assim os médicos dentistas das possíveis manifestações orais de maneira a que consigam fazer um correto diagnóstico. Ao longo dos últimos anos, tem se registado um aumento da frequência de desordens metabólicas, doenças autoimunes ou de natureza hormonal tendo assim surgido o interesse em perceber se estas patologias podem estar associadas a alterações na cavidade oral sendo por isso de máxima importância, o conhecimento por parte do médico dentista das manifestações locais ou sistêmicas destas disfunções endócrinas, neste caso da Tireoidite de Hashimoto, de modo a que o diagnóstico das alterações orais e a conduta odontológica sejam realizados de forma adequada e precoce (De Castro Vasconcelos, 2017).

II. Desenvolvimento

2.1 Tireoidite de Hashimoto

Em primeiro lugar, é importante saber que a tireoide é uma glândula pertencente ao sistema endócrino, localizada abaixo da laringe e anterior à traqueia, responsável pela secreção das hormonas tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) com funções importantes no desenvolvimento e crescimento de tecidos (A. A. Li et al., 2019) e ainda responsável pela secreção de calcitonina com papel importantíssimo na remodelação óssea e na manutenção dos níveis de cálcio no sangue ao inibir os osteoclastos (Kubo, H. , Leal, T., Bruder, C., Bertolo, C., Feijó Ortolani, C., Fukuda, 2018). A TSH é a hormona estimulante da tiroide, produzida pela hipófise, responsável por controlar a produção e a libertação das hormonas tiroideias, que por sua vez são responsáveis por controlar o metabolismo (Citterio et al., 2019).

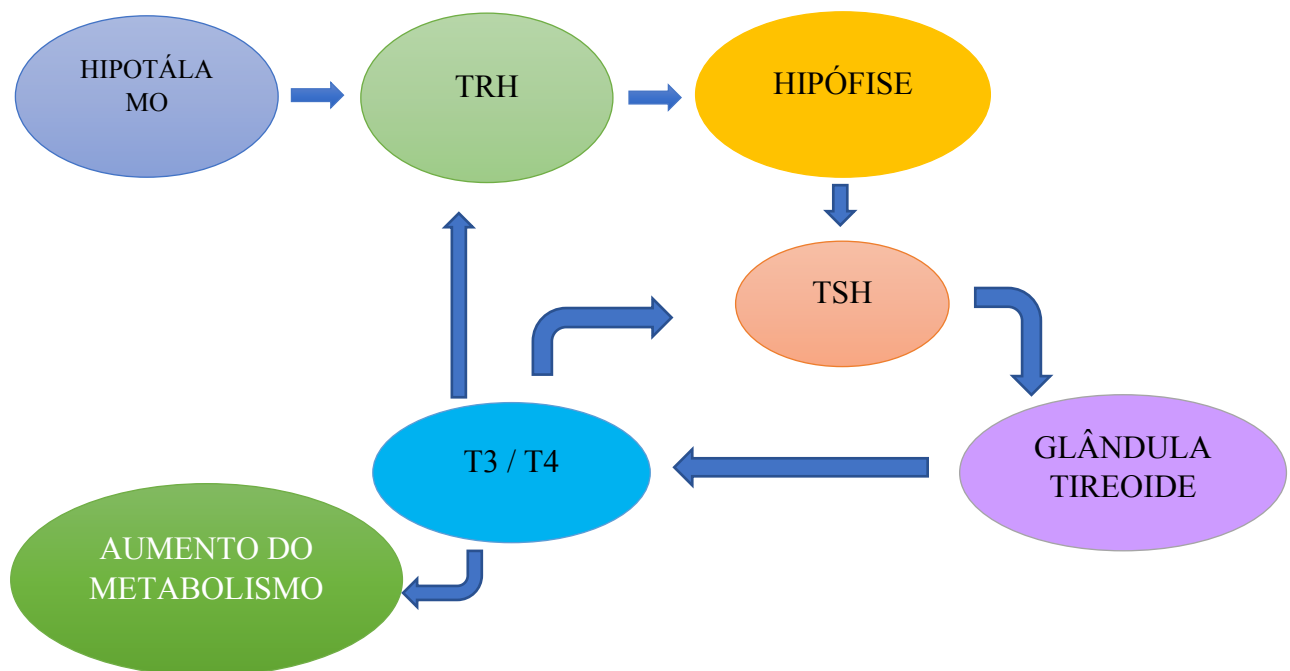


Figura 1-Mecanismo de ação da glândula tireoide. Adaptado de Kubo et al. (2018)

As funções das hormonas tiroideias no organismo são diversas, participando ativamente no metabolismo de carboidratos, lípidos e proteínas e ainda no crescimento e desenvolvimento de vários tecidos (Stepien & Huttner, 2019). Estas funções podem ser prejudicadas quando há disfunções na glândula e na síntese das suas hormonas, provocando assim disfunções endócrinas, como acontece na TH (Leidig-Bruckner, 2019).

Antes de mais, é importante entender como se processam as patologias autoimunes como a Tireoidite de Hashimoto, ou seja, onde o sistema imune tem como função a defesa do organismo contra agentes patogénicos, e existe um ataque desses mesmos agentes patogénicos contra os próprios tecidos do organismo, podendo causar lesões, em que neste caso da TH existe destruição da glândula tiroide (De Castro Vasconcelos, 2017).

A Tireoidite de Hashimoto conhecida também por Tireoidite Linfocítica crónica ou Tireoidite Autoimune faz parte do espectro das doenças autoimunes da tiroide e caracteriza-se pela disfunção da glândula da tiroide em vários níveis e pela circulação de anticorpos contra os próprios antigénios da tiroide devido à diminuição da tolerância imunológica contra estes auto-antigénios (Uhliarova & Hajtman, 2018)

A Tireoidite de Hashimoto (TH) caracteriza-se essencialmente pela produção de autoanticorpos contra as proteínas da tiroide e pela elevada infiltração linfocitária capaz de provocar inflamação dos tecidos que conduzem inevitavelmente à destruição da glândula. Estes autoanticorpos, antitireoglobulina (TG) e tireoperoxidase (TPOAb), desempenham um papel importante nesta destruição, que causam consequentemente um decréscimo na produção das hormonas da tiroide responsáveis pelo hipotireoidismo (Vilela & Fernandes, 2018) característico desta patologia.

A disfunção desta patologia é gradual e progressiva, podendo se dividir em várias fases, sendo que existe uma fase de compensação, em que os níveis de hormonas tiroideias estão dentro dos limites normais pelo aumento dos níveis de TSH. Numa fase final da doença apenas existe tecido residual nesta glândula (Nogueira, 2017).

A TH pode ser classificada em primária e secundária, consoante a identificação do fator etiológico. A forma primária é a mais prevalente e dela faz parte todos os casos que não possuem causas identificáveis até à data do diagnóstico, já a forma secundária compreende os casos em que o agente etiológico é identificado, sendo um exemplo a administração de drogas imunomoduladoras, como é o caso do interferon-alfa (IFN- α) para o tratamento da infeção viral da hepatite C (Rodrigues Silva, 2020).

A forma primária da TH subdivide-se em outras seis formas principais: forma clássica, forma fibrosa, forma relacionada a IgG4, forma juvenil, Hashitoxicosis e ainda tireoidite indolor ou silenciosa. As características das variadas formas são diferentes, porém, em todas as formas existe um infiltrado inflamatório, composto essencialmente por linfócitos

que ao se espalharem pela glândula, levam à atrofia dos folículos tireoidianos (Rodrigues Silva, 2020).

A patogênese desta doença é originada pela possível associação entre vários fatores, podendo eles ser genéticos, ambientais e até comportamentais, como vamos ver mais à frente (Uhliarova & Hajtman, 2018). A reação autoimune deve-se essencialmente a um grupo linfócitos Th1 e Th17 e das citocinas secretadas por estas células que induzem a expressão do HLA-DR de classe II (Vilela & Fernandes, 2018).

A maior probabilidade de manifestação desta patologia é após os 50 anos de idade, com uma razão mulher/homem desde 5:1 a 10:1 (Travassos Neto, 2018), podendo este facto se explicar por estas poderem apresentarem uma maior quantidade de linfócitos TCD4+ e logo, maiores taxas de produção citocinas do grupo Th1 em comparação com os homens (Uhliarova & Hajtman, 2018).

Por vezes, pacientes com esta patologia podem apresentar dor persistente que não responde a anti-inflamatórios não esteroides, nem mesmo a reposição hormonal sendo necessária a utilização de corticoides (Azevedo et al., 2019).

2.1.1. Mecanismo da patologia

O fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) é uma glicoproteína produzida por um elevado número de células, como os monócitos/macrófagos, com indução mediada por fatores anti-inflamatórios como o fator de crescimento transformante beta (TGF- β). O VEGF provoca a migração e proliferação das células do endotélio vascular, levando ao aumento da permeabilidade vascular (Morais et al., 2016).

O VEGF e o TGF- β podem ser detetados na TH e em neoplasias da tireoide o que sugere que estes sejam importantes para a função tireoideia e para o desenvolvimento de patologias da tiroide. Adicionalmente, ambos os fatores apresentam efeito sobre a tireoide, com regulação da expressão de radicais livres de oxigénio como o óxido nítrico, com funções, de que fazem parte a vasodilatação, a neurotransmissão, a regulação imune e além disso, a regulação da expressão de VEGF. Assim, podemos perceber que existe relação entre o TGF- β , o VEGF, o óxido nítrico e a regulação autoimune da tiroide (Abbasalizad Farhangi & Tajmiri, 2018).

Os pacientes com tireoidite de Hashimoto apresentam os capilares da microcirculação gengival da região interdentária com um diâmetro capilar diminuído, uma densidade capilar aumentada e uma maior tortuosidade na sua forma quando comparados com os capilares de pacientes saudáveis, sendo a maior densidade capilar nos capilares gengivais nos pacientes com tireoidite de Hashimoto relacionada com a regulação positiva do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) presente em doentes com esta patologia (Morais et al., 2016).

A maior expressão de VEGF pelas células foliculares deve-se essencialmente à hormona estimuladora da tireoide (TSH) que induz a angiogênese mediada pela IL-23, fazendo aumentar por consequência a vascularização da glândula tiroide e do fluxo sanguíneo (Abbasalizad Farhangi & Tajmiri, 2018).

Várias ações leucocitárias são reguladas pelas hormonas tireoideias como é o caso da ativação e proliferação de diferentes linhagens celulares, incluindo os linfócitos B e T. Estas hormonas participam também na libertação de citocinas, tais como o interferão-gama (IFN- γ) e a interleucina-6 (IL-6) (Azevedo et al., 2019).

2.1.2. Suscetibilidade Genética, Ambiental e Endógena

Existe uma elevada evidência de suscetibilidade genética na TH, onde membros da família do mesmo indivíduo com essa doença apresentam maior probabilidade de desenvolver a patologia do que a população em geral, podendo os fatores genéticos ser responsáveis por mais de 50% da suscetibilidade para a doença (Morais et al., 2016)

A suscetibilidade genética para a tireoidite de Hashimoto tem como principais responsáveis o complexo principal de histocompatibilidade (MHC), os genes imunomoduladores, o gene antígeno 4 do linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4) e o gene Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 (PTPN22) (Morais et al., 2016).

O gene CTLA-4 é uma molécula de superfície da célula T, importante no controle da tolerância imune dos linfócitos T localizada no cromossoma 2q33 e é o principal gene na regulação negativa dos linfócitos T e um polimorfismo neste gene resulta na ativação exagerada dos linfócitos T aumentando em 1,5 vezes o risco de desenvolver Tireoidite de Hashimoto (Nogueira, 2017).

O MHC corresponde a um grupo de proteínas presentes na superfície das células imunes do indivíduo responsáveis por apresentar antígenos associados às células do indivíduo para seu reconhecimento por células T CD4⁺ (auxiliares) e CD8⁺ (citotóxicas) permitindo assegurar a interação das células T apenas com outras células do indivíduo, e não diretamente com microrganismos (De Castro Vasconcelos, 2017).

O MHC humano denomina-se HLA (antígeno leucocitário humano), o qual desempenha um papel central na seleção clonal na resposta imune normal e na apresentação de auto-antígenos. A herança de um gene HLA específico relaciona-se ao aumento da suscetibilidade a uma determinada doença, como acontece na Tireoidite de Hashimoto (De Castro Vasconcelos, 2017).

Atualmente ainda é desconhecida a variante genética exata do CTL-4 responsável pela tireoidite de Hashimoto, porém três variantes têm sido estudadas, sendo que o polimorfismo A/G na posição 49 resultante da substituição proteica do aminoácido alanina pelo aminoácido tirosina é uma delas (Morais et al., 2016). A associação deste polimorfismo com a suscetibilidade para a doença periodontal também tem sido alvo de estudo (E Silva et al., 2013).

O CTLA-4, foi estudado no Irão, onde foi encontrada uma correlação direta entre um polimorfismo neste gene e a periodontite crônica (Houshmand et al., 2012), e ainda foi estudado na América do Norte, que por sua vez não revelou correlação entre polimorfismo e a periodontite crônica (Wohlfahrt et al., 2006). No caso do Brasil os estudos demonstraram que o polimorfismo pode estar relacionado com a suscetibilidade para a periodontite agressiva com maior perda de aderência clínica através da investigação do polimorfismo 49 A/G no gene CTLA-4 (E Silva et al., 2013).

Através dos resultados discordantes destes estudos podemos perceber que esta discrepância nos resultados pode-se dever à proveniência dos estudados, visto que os amostra de cada estudo é originária de um país diferente, o que pode alterar a frequência dos alelos pois esta modifica-se consoante a etnia dos mesmos (Azevedo et al., 2019).

A suscetibilidade de um indivíduo pode aumentar também durante a gravidez, período este que consiste na redução das concentrações dos anticorpos tireoideus devido ao aumento das células T regulatórias (Treg) no início da gravidez (Botelho, 2018).

Adicionalmente, a suplementação com iodo pode causar lesões nas células tireoideias, o aumento dos anticorpos antitireoideus e consequentemente de provocar hipotireoidismo característico da Tireoidite de Hashimoto (De Castro Vasconcelos, 2017).

As baixas concentrações de Vitamina D também podem estar associadas a uma maior predisposição para a doença na medida em que há relatos de associação entre baixas concentrações de vitamina D no organismo e a presença de anticorpos anti-TPO (Krawiec & Dominiak, 2018).

Outro conceito importante na suscetibilidade genética é a pleiotropia, fenómeno este que relaciona genes de suscetibilidade de duas determinadas doenças que partilham muitas variantes genéticas de risco comuns, neste caso em específico os genes da Tireoidite de Hashimoto e da doença periodontal (Morais et al., 2016).

2.1.3. Diagnóstico

O diagnóstico desta patologia assenta no princípio da medição dos anticorpos circulantes no soro contra os antígenos tireoidianos, tiroperoxidase e tireoglobulina. Outra forma de diagnóstico é através de ecograma tireoidiano, onde ecogenicidade reduzida em pacientes com características da patologia confirmam o diagnóstico (Rodrigues Junior et al., 2017).

Tendo em conta todos os sintomas e sinais confusos e ambíguos o meio mais fiável de diagnóstico é o diagnóstico diferencial da lesão tiroideia através do exame clínico com observação das alterações no exame de ultrassonografia e da avaliação do status metabólico do doente, através da medição do aumento dos níveis de anticorpos Anti-TPO e Anti-TG no soro do individuo (Travassos Neto, 2018).

O exame anatomopatológico mostra, em geral, um aumento simétrico do tiróide e, pode parecer difuso. A fibrose interlobular pode ou não estar presente. Em alguns casos, a glândula pode tornar-se nodular ou assimétrica. É importante realçar que os pacientes inicialmente, podem ter surtos de sintomas de hipertireoidismo, uma vez que a destruição inicial das células da tiroide pode levar à libertação de hormonas tiroideias na corrente sanguínea. (Travassos Neto, 2018).

As concentrações de anticorpos antimicrosossomal são, na maioria das vezes, mais elevadas do que as de anticorpos anti- tiroglobulina (Anti-Tg), e um teste positivo para anticorpos anti-tiroperoxidase (Anti-TPO) é um indicador mais sensível para a Tireoidite de Hashimoto do que um teste positivo para anticorpos antimicrosossomal, pelo que há estudos

que mostram que a patologia tem relação com os níveis de AcTPO, em cerca de 90% a 95% dos pacientes (Botelho, 2014).

A cintilografia da tireoide não é necessária para a confirmação do diagnóstico de tireoidite de Hashimoto, visto que caso haja uma suspeita clínica desta doença, um teste com altas concentrações de anticorpos anti tireoide e um teste que avalie se os níveis da hormona estimuladora da tireoide (TSH) são elevados o suficiente para confirmar o diagnóstico (Morais et al., 2016).

Existe ainda a biópsia aspirativa por agulha fina que apenas deve ser considerada em pacientes em que, apesar de apresentarem manifestações clínicas de Tireoidite de Hashimoto e concentrações elevadas de anticorpos anti tireoide, há palpação de nódulos tireoidianos ou mesmo encontrados no exame de ultrassonografia, com o objetivo de excluir a possibilidade de malignidade ou presença de linfoma da tiroide (Travassos Neto, 2018).

A presença de anticorpos anti- tiroperoxidase (Anti-TPO) no soro correlaciona-se com a presença de tireoidite focal em biópsias e material postmortem (Yoshida et al., 1978) e é portanto um marcador fiável da Tireoidite de Hashimoto, sendo que mais de 90% dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto apresentam Anti- TPO, marcador este que foi proposto como tendo um valor superior ao Anti-Tg no diagnóstico da patologia. Os anticorpos anti-Tg estão presentes em 20 a 50% dos doentes (Nogueira, 2017).

Assim, para muitos especialistas a presença de Anti-TPO é suficiente para a confirmação da tireoidite de Hashimoto, e apesar de se aplicar na maioria dos pacientes com esta patologia, existem pacientes onde a presença de Anti-Tg é o único marcador serológico da autoimunidade tiroideia (Nogueira, 2017).

O exame de ultrassonografia pode revelar características variadas, desde do tamanho glândula, a ecotextura, a presença de nódulos mal definidos e a ecogenicidade que normalmente se apresenta muito reduzida na Tireoidite de Hashimoto (Travassos Neto, 2018).

2.1.4. Tratamento

O tratamento é aconselhado apenas em pacientes que apresentam os níveis de TSH elevados e os de T4 livre baixos, porém se os níveis de T4 livre estiverem normais e for

expectável o aparecimento de hipotireoidismo, o tratamento também está recomendado (Morais et al., 2016).

O tratamento da TH mais utilizado é a terapia de reposição hormonal da tireoide com levotiroxina com doses conforme necessário e apenas quando o hipotireoidismo se encontra instalado (COHEN, 2017).

A dose recomendada para alcançar o objetivo de obter valores de TSH dentro dos valores de referência é normalmente 1 micrograma de levotiroxina por kilo de peso por dia, o que em média resulta em doses de 75 a 125 microgramas por dia em mulheres e 125 a 200 microgramas por dia em homens (Akamizu T, Amino T, 2013).

Foi verificado também uma diminuição dos sintomas característicos da TH através de uma dieta com quantidades adequadas de vitamina D e selênio (Rayman, 2019).

Um outro tratamento demonstrado foi através da injeção de glucocorticoide intra-tiróide em doentes com Tireoidite de Hashimoto que apresentavam dor (Paja & del Cura, 2018), e ainda a tireoidectomia, em pacientes com sintomas de pressão elevados e com diagnóstico feito para a TH, independentemente do tamanho do bócio. Apesar de ser raro existirem pacientes com Tireoidite de Hashimoto que revelam dor, há, no entanto, alguns relatos desse mesmo acontecimento, em que a tireoidectomia foi revelada como o único tratamento que alivia a dor no pescoço (Heggie et al., 2018).

A cirurgia é realizada quando o bócio é grande o suficiente para causar compressão das estruturas cervicais circundantes, provocando assim sintomas obstrutivos como a disfagia, rouquidão e estridor, e ainda quando há suspeita de nódulo cuja citologia não pode ser determinada como benigna ou ainda na existência de um bócio de grandes dimensões e de má visão (Travassos Neto, 2018).

Ao longos dos anos, na maior parte das vezes a melhoria do quadro clínico é notória pela diminuição gradual dos níveis de anticorpos, porém não há evidência de que haja interrupção do processo contínuo da patologia (Rodrigues Junior et al., 2017).

2.1.5. Patogénese

A Tireoidite de Hashimoto é uma das doenças autoimunes mais prevalentes na população, responsável por uma elevada morbidade nas mulheres, sendo importante perceber a patogénese desta doença de maneira a que se consiga atenuar ou até mesmo travar a sua evolução (Travassos Neto, 2018).

A resposta imunológica está associada à interação entre as células imunes e os componentes moleculares, como é o caso de citocinas e quimiocinas, que desenvolvem respostas específicas quando reconhecem algo como estranho (Rodrigues Silva, 2020). As citocinas são um grupo de proteínas produzidas pelas células imunes e por várias outras células do organismo, que participam no processo de crescimento e diferenciação de células imunes, bem como na ativação dos linfócitos e fagócitos contra a glândula tireoide no caso da Tireoidite de Hashimoto (Cook et al., 2018).

O fator chave no desenvolvimento da tireoidite de Hashimoto está assente na degradação da imunidade celular, estando na origem desta degradação processos inflamatórios provocados por fatores virais, bacterianos ou ainda fatores ambientais. Existe, portanto, uma infiltração linfocítica, atrofia dos folículos tiroideus, ausência de coloide e fibrose moderada, sendo o infiltrado linfocítico composto por linfócitos ativados, CD4+ e CD8+, e ainda linfócitos B (Nogueira, 2017).

Existem dois tipos de resposta imunitária no nosso organismo, a resposta mediada pela imunidade inata com resposta rápida e de curta duração contra o agente patogénico e ainda a resposta mediada pela imunidade adaptativa, resposta esta específica aos diferentes invasores. A imunidade inata funciona como um alerta para o sistema imunitário na medida que em que permite que uma resposta rápida até que a ativação da resposta imune adaptativa esteja pronta para entrar em ação (Marshall et al., 2018).

A imunidade adaptativa é aquela que nos interessa estudar, sendo que atua especificamente contra os diferentes agentes invasores característicos da Tireoidite de Hashimoto, através de duas vias – a imunidade celular através dos linfócitos T e a imunidade humoral através dos linfócitos B (Marshall et al., 2018).

As células lesadas da tireoide, como é o caso das células dendríticas e macrófagos, podem exibir novos epítomos ou desmascarar epítomos escondidos, que levam à libertação de auto-antígenos positivos para a classe II do complexo (MHC), devido ao IFN- γ , citocina

libertada pela Th1, célula CD4+ tipo 1, que induz a expressão destes antígenos HLA classe II nas células da tireoide tornando-as suscetíveis ao ataque autoimune (Liontiris & Mazokopakis, 2017).

De acordo com a produção de citocinas pelas células T helper (Th), que são dependentes de fatores exógenos, poderá haver 2 caminhos possíveis consoante a polarização das células Th, podendo haver uma evolução na destruição autoimune da tireoide com disfunção da glândula que conduz automaticamente a uma tireoidite de Hashimoto, forma com bócio, sendo essa via caracterizada pela imunidade celular com ativação de Th1. Já quando o caminho é caracterizado pelo predomínio de imunidade humoral via ativação de Th2, falamos da forma atrófica da Tireoidite de Hashimoto e da Doença de Graves, caracterizadas pela indução de linfócitos B antígeno-específicos que ao produzirem anticorpos anti-recetor de TSH (TRAb) bloqueadores de estímulos levam à Tireoidite de Hashimoto e ao produzirem TRAb estimuladores da glândula levam à Doença de Graves (Nogueira, 2017).

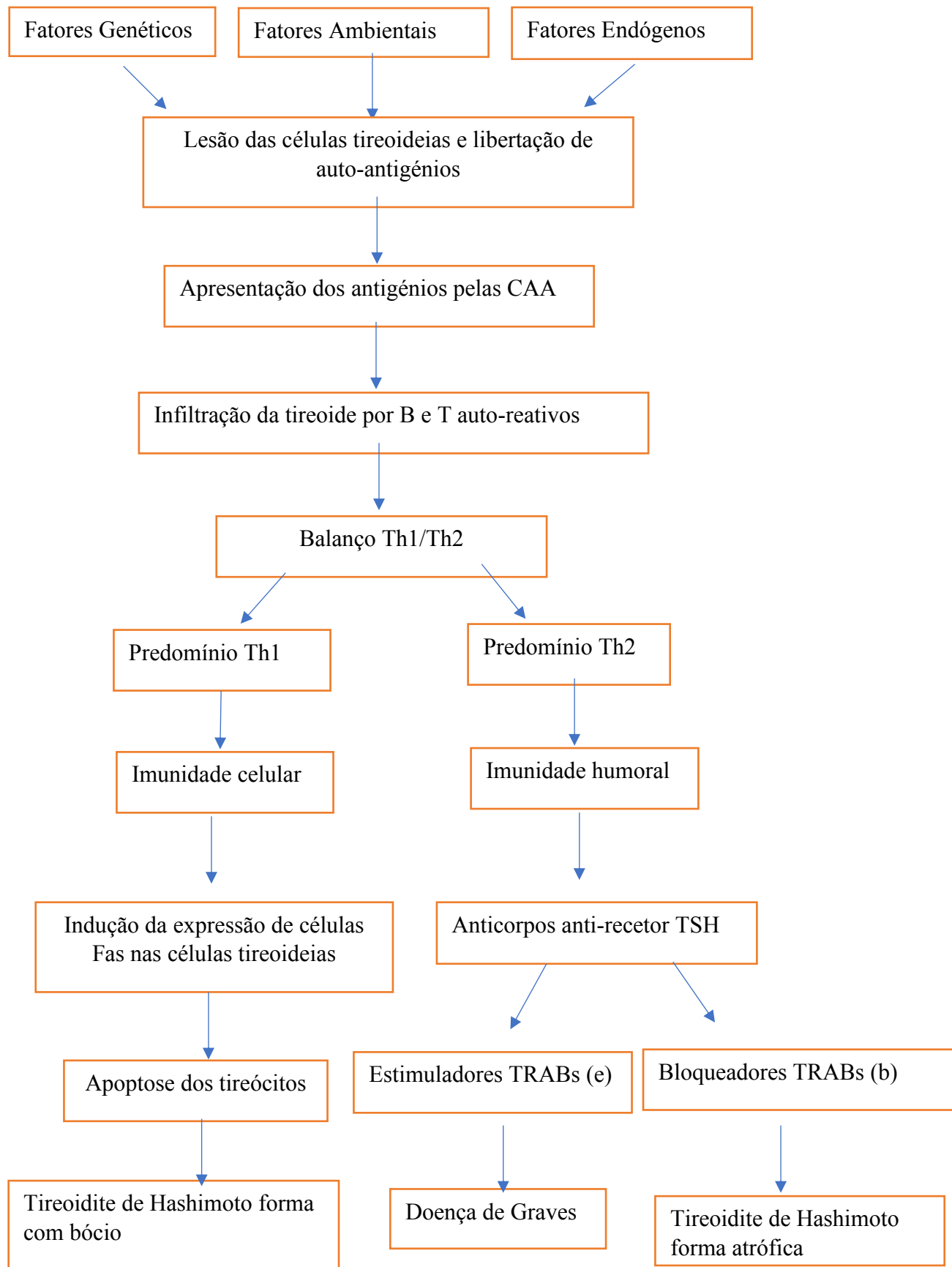


Figura 2- Sequência de eventos na etiopatogenia da Tireoidite de Hashimoto. Adaptado de Melo et al. (2006)

O quadro clínico de um paciente com esta patologia pode variar consoante a potência de cada tipo de anticorpo, ou seja, da alternância da potência entre os anticorpos anti-receptores de TSH estimuladores e os bloqueadores que circulam no plasma (De Castro Vasconcelos, 2017).

Importante esclarecer que as células TCD4+ são também conhecidas como T-helper (Th) ou auxiliares visto que na sua superfície apresentam uma proteína CD4 e são responsáveis por auxiliar outras células no processo imune, diferenciando-se após exposição a um antígeno em Th1 e Th2 e que as células TCD8+ conhecidas por células T citotóxicas, expressam na sua superfície a proteína CD8 e têm como principal função a destruição de células infetadas por vírus ou células tumorais. Na TH há maior quantidade de células TCD8+ do que células TCD4+(Liontiris & Mazokopakis, 2017).

As doenças autoimunes da tireoide, especificamente a TH é caracterizada pela redução das células T regulatórias (Treg), subpopulação de linfócitos T responsáveis pelo impedimento do ataque a auto-antígenos através da supressão do sistema imunitário permitindo a manutenção da tolerância a auto-antígenos, o que ao diminuírem em quantidade leva conseqüentemente ao desenvolvimento das patologias autoimunes da tireoide como é o caso da TH (Zake et al., 2018). Na TH especificamente ocorre um defeito genético na função da célula T regulatória (Treg) e as células T CD4 + tipo 2 (Th2) não são inativadas, o que as torna livres para a ativação de linfócitos B responsáveis pela produção de anticorpos contra a tireoide (Liontiris & Mazokopakis, 2017).

As células Tregs exercem a sua função de supressão tanto em células TCD4+, TCD8+, células B e dendríticas, pelo que as células B são responsáveis pela produção de anticorpos que conferem imunidade humoral e ao serem suprimidas pelas células Treg, permite perceber que estas células têm função moduladora das reações autoimunes (Zake et al., 2018).

Outra população de linfócitos TCD4+ auxiliares foi descoberta por participar também na patogênese de várias doenças autoimunes da tiroide, especificamente na TH, sendo esse grupo de células as Th17. As células Th17 desempenham um papel importante no organismo contra certos microrganismos, tendo também um papel crucial na inflamação tecidual conseqüente da produção de citocinas IL-17, IL-22 e IL-23, sendo as IL-17 as células efectoras da Th17 e consideradas entre outras citocinas fortemente pró-

inflamatórias. Há estudos que comprovam o papel da Th17 na TH pelas elevadas concentrações de IL-17 na TH quando comparadas com o tecido tireoidiano normal ou até com outras doenças tireoidianas (Zake et al., 2019).

Zake et al, mostra que há estudos recentes que reportam também o aumento de IL-23 no sangue periférico e nos tecidos tireoideus de pacientes com Tireoidite de Hashimoto (Zake et al., 2019), sendo que a associação da IL-23 com o desenvolvimento de diversas doenças tem sido feita, como acontece na Tireoidite de Hashimoto (Rodrigues Silva, 2020).

É importante esclarecer como as citocinas funcionam, isto é, executam a sua função efetora e alteram a função de outras células, como é o caso por exemplo das células Th1 que ao produzirem as suas citocinas aumentam a atividade deste subtipo que são as reações do tipo “hipersensibilidade tardia” porém inibem células Th2 na sua função de estimularem células B em reações anticorpo-mediadas e vice-versa (D. Li et al., 2013).

Os três antígenos fulcrais na imunidade tireoidiana estão definidos sendo estes, a Tireoglobulina (TG), o recetor de TSH (TSH-R) e a tireoperoxidase (TPO) (De Castro Vasconcelos, 2017).

O desencadear do processo autoimune tem como ponto de partida o aumento do número de células apresentadoras de antígenos (CAA) profissionais na tireoide que promovem a ativação de células T helper específicas para antígenos da tireoide, levando conseqüentemente a uma alteração dos mecanismos normais típicos do nosso organismo e sistema imunitário (De Castro Vasconcelos, 2017).

O ataque imunológico na Tireoidite de Hashimoto forma com bócio é tipicamente destrutivo e agressivo, ao contrário de estimulatório como na Doença de Graves, sendo as diferenças entre estas patologias consequência das características da resposta imune (Akamizu T, Amino T, 2013).

A forma com bócio de Tireoidite de Hashimoto, forma mais comum desta patologia, caracteriza-se pela polarização de células T helper 1 (Th1), células estas conhecidas por serem responsáveis pela imunidade celular, onde há secreção de citocinas como o interferão-gama (IFN- γ), interleucina (IL-2) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), levando a uma infiltração linfocitária da tireoide e mediação por linfócitos T CD8+ citotóxicos e pelo complemento da toxicidade celular. Na forma atrófica da Tireoidite de

Hashimoto há o predomínio de imunidade humoral via linfócitos Th2 com aumento da interleucina 4 (IL-4) e interleucina 5 (IL-5), com produção dos anticorpos anti-recetor de TSH bloqueadores de estímulos (Botelho, 2018). Adicionalmente, há o grupo de células definido como Th0, que produz tanto citocinas de Th1 quanto de Th2 (Liontiris & Mazokopakis, 2017).

A interleucina IFN- γ libertada pelas células do grupo Th1 tem como função inibir diretamente a iodação das células da tireoide e a síntese de tireoglobulina, e ainda, induzir a expressão de moléculas HLA-DR do MHC classe II na superfície das células tiroideias responsável por prolongar o processo autoimune. Esta interleucina pode ser estimulada pela IL-2 pertencente a este grupo de células Th1 e encontra-se reduzida após tratamento com levotiroxina (Botelho, 2018).

Outra das citocinas libertadas pelas células Th1 é a interleucina TNF- α , produzida normalmente por macrófagos e com efeito citotóxico sobre as células tireoidianas (Botelho, 2018).

A interleucina 17 (IL-17) é outra citocina que se acredita cada vez mais no seu envolvimento na TH, visto que há estudos que revelam elevadas concentrações de IL-17 nos tecidos de pacientes com TH porém esse acontecimento não se manifesta no tecido tireoidiano saudável ou mesmo noutra doenças tiroideias como o cancro ou bóciós multinodulares. Pode-se então dizer que a Tireoidite de Hashimoto é mediada por células Th1 e Th17 que são responsáveis pela fibrose do estroma que ocorre com grande intensidade, diferenciando-se das demais doenças da tireoide benignas (Zake et al., 2019).

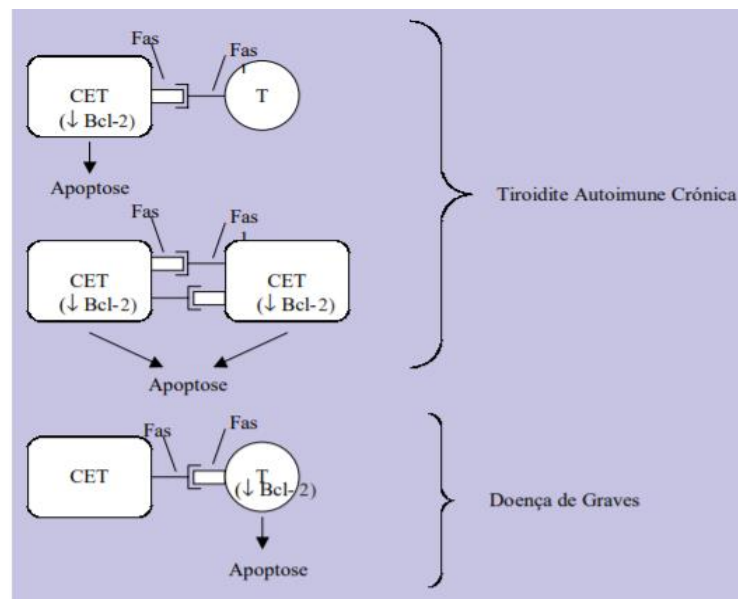
Após estes mecanismos típicos de imunidade celular descritos acima, o próximo acontecimento é a apoptose através de mecanismos dependentes do recetor Fas ou CD95 que vão levar à destruição tiroideia e conseqüentemente ao desenvolvimento da tireoidite de Hashimoto (De Castro Vasconcelos, 2017).

Outro mecanismo responsável pela destruição autoimune é a apoptose, sendo que na Tireoidite de Hashimoto há cerca de 20-30% de células tiroideias que sofreram apoptose contrastando com apenas 1% das células afetadas na tireoide saudável (De Castro Vasconcelos, 2017).

A apoptose das células tiroideias pode ocorrer de duas formas:

- apoptose de células tiroideias através da expressão de Fas na tireoide em quantidades elevadas, que ao se ligar ao ligando do Fas (Fas L) presente na superfície dos linfócitos T, e eventualmente na sua forma solúvel na tireoide, ativa a via das capases.
- apoptose de células tiroideias através da ligação cruzada das duas moléculas Fas presentes em células tiroideias distintas, provocando a apoptose de ambas.

Ambas as formas de apoptose estão presentes na tiroidite de Hashimoto (Melo, 2006).



CET: células epiteliais da tireoide; T: linfócitos T; Fas: Ligando de Fas;

Figura 3- Envolvimento da via apoptótica mediada pelo Fas na doença autoimune da tireoide. Adaptado de Melo et al. (2006)

2.1.6 Anticorpos Anti-tiroideus

Os anticorpos tiroideus que existem em maior quantidade na Tiroidite de Hashimoto e que foram melhor estudados ao longo dos anos são os anticorpos anti-tiroperoxidase (anti-TPO), anti-tiroglobulina (anti-Tg) e anti-receptor da TSH (TRAb) (Kubo, H., Leal, T., Bruder, C., Bertolo, C., Feijó Ortolani, C., Fukuda, 2018).

Os anticorpos que mais interferem com a TH são os anticorpos anti-TPO visto que todos os seus epítomos são reconhecidos por linfócitos T e têm a propriedade de fixar o

complemento, libertando assim citocinas, prostaglandinas e espécies reativas de oxigênio que vão provocar a destruição das células tiroideias (Azevedo et al., 2019).

Os anticorpos anti-TG existem em menor quantidade e a sua função não está bem esclarecida, sabendo apenas que não fixam o complemento e reagem contra seis grandes epítopos da tireoglobulina (Bossowski et al., 2012).

Os anticorpos anti-receptor da TSH são ambíguos, podendo estar presentes quer na doença de Graves quer nas outras tireoidites autoimunes, sendo que na Tireoidite de Hashimoto estão presentes na forma de anticorpos bloqueadores (TRAb b), ligando-se a sequências mais próximas da superfície. Estes anticorpos estão presentes em 10% dos doentes com TH (Azevedo et al., 2019) sendo por isso pouco fiável.

2.1.7 Insuficiência de Vitamina D na Tireoidite de Hashimoto

A vitamina D é uma pré-hormona lipossolúvel que tem controlo direto ou indireto em mais de 200 genes, genes esses relacionados com a regulação da proliferação celular, angiogênese, diferenciação e até apoptose, sendo então importante na regulação imune ao inibir determinadas citocinas cruciais no desenvolvimento de doenças autoimunes da tireoide, onde se inclui a Tireoidite de Hashimoto. Os efeitos biológicos desta vitamina são mediados pela associação com o recetor de vitamina D (VDR) e a regulação desta mesma vitamina é realizada pela enzima 1 α -hidroxilase (CYP1 α) (Vilela & Fernandes, 2018).

A vitamina D ativa (calcitriol) age nas CAA, inibindo a expressão de antígenos MHC classe II presentes na sua superfície e impedindo a maturação das células dendríticas levando à redução da apresentação de antígenos e consequente redução na ativação de linfócitos T e por isso na patogénese da TH (Botelho, 2018).

Sabemos que os níveis séricos de Vitamina D podem ser influenciados por inúmeros fatores, sendo os principais, o tempo de exposição solar, idade, pigmentação da pele, adiposidade, ingestão pela dieta e fármacos (Schoor, 2017).

Esta vitamina possui várias funções no organismo para além dos enunciados anteriormente, porém destacam-se as funções de imunomoduladora e reguladora de processos imunes visto que são as funções que mais importância têm neste estudo por

desempenharem um papel importante na patogênese de doenças autoimunes. (Vilela & Fernandes, 2018).

As suas propriedades imunomoduladoras destacam-se sobre macrófagos, linfócitos T e B e células dendríticas, por causa da existência do recetor de vitamina D (VDR) no núcleo celular, e da enzima 1-alfa-hidroxilase na superfície das mesmas, visto que é capaz de inibir a ativação de células T, a produção de células T helper 1 (Th1), células dendríticas, interferão gama (INF- γ) e interleucina 2 (IL-2), assim como inibir a proliferação e induzir a apoptose de células B, podendo conduzir a um efeito protetor nas doenças autoimunes (Vilela & Fernandes, 2018).

A relação entre deficiência de vitamina D e o surgimento de doenças autoimunes, como a Tireoidite de Hashimoto, Diabetes Mellitus tipo I, Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla, entre muitas outras patologias, já se encontra bem documentado, isto porque a vitamina D tem vindo a ser bastante estudada por ser importante na regulação da resposta imunitária por via do seu recetor nuclear (VDR), que pertence à classe dos esteroides (Liontiris & Mazokopakis, 2017).

O recetor VDR em certas células pode atuar como protetor dos tecidos-alvo, como é o caso das células T e das células tireoideias visto que na TH este recetor inibe a proliferação de células B pós-ativação por células T e induz a apoptose das mesmas levando à redução de anticorpos reativos aos antígenos tireoidianos, inibindo o desenvolvimento e a função de células Th1 (Altieri et al., 2017).

Temos o exemplo da vitamina D₃, que na sua forma ativa possui intensos efeitos em varias células de defesa, destacando-se a regulação da diferenciação e atividade das células TCD4+, que inibe a ativação das células Th1 reduzindo automaticamente a produção das citocinas IFN- γ , IL-2 e TNF- α , porém aumentando consequentemente a proliferação de células Th2 e por sua vez o aumento da produção de IL-4, IL-5 e IL-10 (Altieri et al., 2017).

A vitamina D pode provocar também o aumento da atividade de células T regulatórias (Treg), inibindo assim as Th1, que provocam a diminuição da produção de IFN- γ que tem como função induzir as células tireoideias a expressarem HLA-DR (Krysiak et al., 2016).

Podemos perceber que a vitamina D pode inibir o processo autoimune em vários estágios:

Tabela 1- Estágios de inibição do processo autoimune pela Vitamina D. Adaptado de Lacka & Maciejewski (2013)

Estágio 1	Bloqueio da ativação das células T, inibindo consequentemente a liberação de citocinas pelas células Th1
Estágio 2	Inibição da produção de citocinas como o IFN- γ e consequentemente inibição da expressão de HLA-DR pelos tireócitos
Estágio 3	Inibição da proliferação das células B pós-ativação por células T e indução da sua apoptose

Adicionalmente, foi demonstrado que citocinas do grupo Th17 são inibidas pela vitamina D e como vimos as células Th17 são cruciais na patogênese da TH (Neurath, 2019).

Concluindo este tema, podemos perceber que reduzidas concentrações de vitamina D estão associadas à presença de anticorpos anti tiroideus e a alterações da função da glândula, o que sugere o envolvimento da deficiência de vitamina D na patogênese da Tireoidite de Hashimoto, porém é necessário a realização de mais estudos para confirmação da associação entre a vitamina D e a Tireoidite de Hashimoto, de maneira a que se perceba o papel entre as concentrações de vitamina D com a autoimunidade presente na TH, pois pensa-se que esta vitamina poderá promover a tolerância imunológica à TH através do aperfeiçoamento do sistema imunológico inato e da regulação do sistema imunológico adaptativo (Botelho, 2018).

2.2 Doença Periodontal

2.2.1 O que é a Doença Periodontal?

A doença periodontal é uma doença inflamatória crónica dos tecidos de suporte que circundam o dente, o periodonto, constituído pela gengiva, cemento radicular, osso alveolar e ligamento periodontal. A progressão da doença pode resultar numa perda irreversível dos tecidos periodontais, destruição do osso alveolar e em última circunstância, caso não seja tratada, perda de elementos dentários. Pode também afetar o organismo a nível sistémico, sendo que não afeta apenas o periodonto e pode haver disseminação das bactérias e aparecimento de doenças como a doença cardiovascular, cancro e artrite reumatoide (Menzel et al., 2019).

A resposta do sistema imunitário do hospedeiro contra os microrganismos do biofilme dentário pode ser variável, podendo a resposta variar entre o fornecimento de proteção ou o desenvolvimento de perda óssea, sendo por isso o sistema imunitário também responsável pela grande variedade de alterações teciduais observadas na doença periodontal (Gibertoni et al., 2017).

A doença periodontal é causada pela resposta imunitária e inflamatória do hospedeiro à infeção bacteriana dos dentes. De uma perspetiva clínica, a doença periodontal alterna entre episódios de atividade da doença e episódios de quiescência, e se não for tratada, progride de uma inflamação ligeira para uma destruição grave dos tecidos. A resposta do hospedeiro periodontal às bactérias orais consiste em duas linhas de defesa distintas, mas relacionadas, são estas, a imunidade inata e adaptativa (Luan et al., 2018).

A imunidade inata periodontal é a primeira linha de defesa contra agentes patogénicos orais invasores, que consiste na barreira epitelial oral e na atividade das células fagocitárias, como os neutrófilos e macrófagos, que atacam e removem diretamente as bactérias invasoras. Em contraste, a imunidade adaptativa é uma resposta imunitária específica do antígeno (Ag) que depende das funções das células B e T. Juntos, a imunidade inata e adaptativa colaboram para limitar a infeção bacteriana e restabelecer a homeostase do tecido periodontal (Luan et al., 2018).

2.2.2 Etiologia e Suscetibilidade

A doença periodontal apresenta etiologia multifatorial, tendo como fator etiológico primário o biofilme dentário, não sendo, no entanto, apenas a presença dos agentes bacterianos patogênicos que determina a presença da doença visto que a resposta por parte do hospedeiro é variável de indivíduo para indivíduo determinando a gravidade da patologia consoante o hospedeiro (Gibertoni et al., 2017).

A predisposição dos indivíduos para a doença periodontal e conseqüentemente as suas taxas de progressão são moduladas também por uma série de fatores endógenos e exógenos, enquadrando-se nestes fatores as alterações hormonais e genéticas observadas na Tireoidite de Hashimoto (DM et al., 2016).

A suscetibilidade do hospedeiro à doença periodontal é essencialmente a junção dos fatores genéticos desfavoráveis com o estilo de vida do mesmo, que por sua vez determina a expressão da patologia e/ou a progressão da patologia existente. Variantes genéticas, maioritariamente polimorfismos de nucleótido único (SNPs), têm sido sugeridos como estando relacionados com o aumento da suscetibilidade/ severidade para a doença periodontal (Vanderlei et al., 2018).

Os dentes e as próteses dentárias, são um habitat único para a colonização de organismos, por serem de natureza não descamativa e, por isso, estáveis, o que permite o desenvolvimento de biofilmes muito complexos com uma densa camada de glicocálice, apresentando cada indivíduo uma diferente suscetibilidade de desenvolver estes biofilmes complexos. Em termos de estilo de vida, a presença de aparelhos ortodônticos fixos é também um fator de suscetibilidade secundária importante capaz de determinar a expressão/progressão da patologia, uma vez que favorece o acúmulo de biofilme, que contribuirá para a transformação de organismos aeróbios para anaeróbios, favorecendo a colonização por importantes bactérias patogênicas tais como as espiroquetas, bactérias fusiformes, bactérias anaeróbios facultativos, lactobacilos e *Prevotella intermedia* (Vanderlei et al., 2018).

Neste trabalho o foco está em perceber a influência da Tireoidite de Hashimoto na progressão da doença periodontal, sendo que vai ser investigada vários pontos onde Tireoidite de Hashimoto poderá então influenciar esta patologia.

2.2.3 Imunopatogénese da Doença Periodontal

A colonização bacteriana do sulco gengival marca o início da resposta do hospedeiro aos microrganismos orais, um evento que ocorre naturalmente a partir do próprio momento da erupção dentária. No entanto, o sulco tem mecanismos de proteção que ajudam a manter a saúde dos tecidos periodontais. Um destes mecanismos é a barreira anatômica da mucosa intacta, que através da descamação física remove os microrganismos aderidos ao epitélio, impedindo assim a sua colonização; outro mecanismo é a presença do fluido crevicular gengival, que atua como barreira mecânica através da remoção de bactérias e outros componentes, e como barreira química porque contém proteínas antimicrobianas sintetizadas localmente ou por extravasamento plasmático (DM et al., 2016).

Seymour et al., apoiaram o conceito de que as células Th1 e as suas citocinas predominam nas lesões periodontais precoces/estáveis, enquanto que as células Th2 estão associadas à progressão da doença, consistente com a predominância das células B da lesão progressiva (Papapanou et al., 2018).

2.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da doença periodontal é realizado em várias etapas, sendo a primeira constituída por medições realizadas com uma sonda periodontal onde se avalia a profundidade de sondagem, o índice de placa, o índice gengival, a recessão gengival, a mobilidade dos elementos dentários e o grau de inflamação. Realizada a primeira etapa e confirmada a presença de doença periodontal passa-se à segunda etapa constituída pelo status radiográfico onde se avalia o nível ósseo, de maneira a que se consiga perceber que tipo de doença periodontal se trata e classificá-la de acordo com a nova classificação criada pela Academia Americana de Periodontologia e pela Federação Europeia de Periodontologia (G. Caton et al., 2018).

2.2.5 Nova Classificação das Doenças Periodontais

A nova classificação das doenças periodontais criada pela Academia Americana de Periodontologia e pela Federação Europeia de Periodontologia divide-se em 3 grupos principais:

- Saúde Periodontal, Condições e Doenças Gengivais, que por sua vez divide-se em 3 subgrupos:

- Saúde Periodontal e saúde gengival

- Gengivite: Induzida por biofilme dentário
- Doenças gengivais não induzidas por biofilme dentário

- Periodontite, que por sua vez também se divide em 3 subgrupos:

- Doenças periodontais necrosantes
- Periodontite
- Periodontite como manifestação de doença sistêmica

- Outras condições que afetam o periodonto, que se divide em 5 subgrupos

- Doenças ou condições sistêmicas que afetam o tecido periodontal de suporte
- Abscessos periodontais e lesões endo-periodontais
- Deformidades e condições mucogengivais
- Forças oclusais traumáticas
- Fatores relativos a dente e prótese

(Silva-boghossian et al., 2018)

Tabela 2- Classificação das doenças e condições periodontais. Adaptado de Silva-Boghossian et al. (2018)

Doenças e condições periodontais										
Saúde periodontal, Doenças e condições gengivais			Periodontite			Outras condições que afetam o periodonto				
Saúde periodontal e saúde gengival	Gengivite: induzida por biofilme dentário	Doenças gengivais não induzidas por biofilme dentário	Doenças periodontais necrosantes	Periodontite	Periodontite como manifestação de doença sistêmica	Doenças e condições sistêmicas que afetam o tecido periodontal de suporte	Abscessos periodontais e lesões endo-periodontais	Deformidades e condições mucogengivais	Forças oclusais traumáticas	Fatores relativos a dente e prótese

2.2.5.1 Saúde periodontal, Doenças e condições gengivais

Neste grupo da nova classificação das doenças periodontais interessa perceber o que é realmente a gengivite e a diferença entre os dois subgrupos existentes: Gengivite induzida por biofilme dentário e a as Doenças gengivais não induzidas por biofilme dentário e o que significa exatamente saúde periodontal e gengival pois é possível ter saúde periodontal num periodonto com redução ou sem redução (G. Caton et al., 2018)

A gengivite caracteriza-se essencialmente por uma inflamação da gengiva com vermelhidão, hemorragia, edema e exsudação que tem como principal fator de risco a placa bacteriana, sendo o principal meio de prevenção a higiene oral (Vanderlei et al., 2018).

A existência de bactérias como a *Porphyromonas gingivalis* representam também um dos principais fatores de risco, adicionalmente existe também uma predisposição por parte do hospedeiro que impede a correta higiene oral e conseqüentemente a remoção da placa bacteriana, como a anatomia dentária, a dieta rica em açúcar, diabetes, tabaco e alterações hormonais que como já sabemos existem na Tireoidite de Hashimoto (Margaillan, 2019).

Assim, podemos sumarizar os vários grupos e subgrupos pertencentes a este grande grupo Saúde periodontal, Doenças e condições gengivais (G. Caton et al., 2018):

- **Saúde Periodontal e saúde gengival**, por sua vez também tem a sua divisão própria, ou seja, pode haver:
 - a) Saúde gengival clínica com periodonto saudável
 - b) Saúde gengival clínica com periodonto reduzido
 - i) Paciente com periodontite estável
 - ii) Paciente sem periodontite

- **Gengivite induzida por biofilme dentário**, que também apresenta a sua divisão:
 - a) Gengivite associada só ao biofilme dentário
 - b) Gengivite mediada por fatores de risco locais ou sistémicos
 - c) Gengivite induzida por medicamentos com um aumento gengival

- **Gengivite não induzida por biofilme dentário**, que pode apresentar todos estes predisponentes:
 - a) Genética / Distúrbios de desenvolvimento
 - b) Infecções específicas
 - c) Condições imunes e inflamatórias
 - d) Processo reativo
 - e) Neoplasias
 - f) Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas
 - g) Lesões traumáticas
 - h) Pigmentação

2.2.5.2 Periodontite

Outro grupo pertencente à nova classificação das doenças periodontais é a Periodontite, sendo que este grupo é o que apresenta mais relevância pelo facto da periodontite apresentar-se em várias formas e ter uma prevalência entre 10% a 15% na população mundial (Nazemisalman et al., 2019).

A periodontite é uma doença multifatorial, ou seja, que apresenta vários fatores de risco, sendo o principal fator a acumulação de placa bacteriana por carência de higiene oral, sendo esta patologia caracterizada pela grande destruição do periodonto acompanhada de hemorragia, aumento da profundidade de sondagem, perda do osso ao nível da crista óssea, exsudação do líquido, aumento do pH e consequentemente perda dentária. A higiene oral deve ser feita corretamente e ainda assim, a periodontite pode instalar-se no indivíduo, e este deve-se ao facto da periodontite depender também de fatores genéticos, ambientais, sociais ou até mesmo pessoais como a idade e a nutrição (Nazemisalman et al., 2019).

As bactérias são também as principais responsáveis pela instalação da patologia, sendo que estas podem ter variadas origens, podendo vir mais habitualmente das bolsas periodontais, porém podem vir de habitats presentes nas amígdalas, língua, saliva e/ou mucosas (Margaillan, 2019).

Neste segundo grande grupo da Periodontite podemos também esquematizar os vários grupos e subgrupos de acordo com o trabalho de Papapanou et al, em 2018:

- **Doenças Periodontais Necrosantes**

- a) Gengivite Necrosante
- b) Periodontite Necrosante
- c) Estomatite Necrosante

- **Periodontite classificada como manifestações de doenças sistêmicas**

- **Periodontite**

- a) Estádios baseados na gravidade e complexidade da doença
 - i) Estádio I: Periodontite Inicial
 - ii) Estádio II: Periodontite Moderada
 - iii) Estádio III: Periodontite Avançada com potencial perda extensa dos elementos dentários
 - iv) Estádio IV: Periodontite Avançada com potencial perda da dentição
- b) Graus baseados no risco de progressão da doença
 - i) Grau A: Taxa de progressão lenta
 - ii) Grau B: Taxa de progressão moderada
 - iii) Grau C: Taxa de progressão rápida
- c) Extensão e distribuição:
 - i) Localizada <30% dos dentes
 - ii) Generalizada \geq 30% dos dentes
 - iii) Distribuição molar-incisivo
 - iv)

- **Classificação em Estádios**

O estágio inicial é importante que seja determinado de acordo com o NIP (nível de inserção periodontal), e tendo em atenção todos os modificadores de estágio, como o número de dentes perdidos devido à periodontite, defeitos de furca, mobilidade dentária, profundidade de sondagem, trauma oclusal, disfunção mastigatória, defeito de rebordo, perda óssea vertical, entre outros como podemos observar na Tabela 3 (Silva-boghossian et al., 2018). Na classificação, em cada estágio deve ser descrita a extensão em localizada (<30% dos dentes envolvidos), generalizada ou padrão molar/incisivo (Silva-boghossian et al., 2018)

Tabela 3- Classificação das periodontites baseadas no estágio. Adaptado de Silva-Boghossian et al. (2018)

Estágio da periodontite		Estágio I	Estágio II	Estágio III	Estágio IV
Gravidade	NIP interdentário no sítio de maior perda	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥5mm	≥5mm
	Perda óssea radiográfica	Terço coronal (<15%)	Terço coronal (15 a 30%)	Estende-se ao terço médio ou apical da raiz	Estende-se ao terço médio ou apical da raiz
	Perda dentária	Sem perda dentária devido à periodontite		Perda dentária devido a periodontite de ≤4 dentes	Perda dentária devido a periodontite de ≥5 dentes
Complexidade	Local	Profundidade de sondagem máxima ≤4 mm	Profundidade de sondagem máxima ≤5mm	Em adição à complexidade do estágio II: Profundidade de sondagem ≥6 mm	Em adição de complexidade do estágio III: Necessidade de reabilitação complexa devido a:
		Quase inteiramente perda óssea horizontal	Quase inteiramente perda óssea horizontal	Perda óssea vertical de >3 mm Envolvimento de furca de grau II ou II Defeito de rebordo moderado	Disfunção mastigatória Trauma oclusal secundário (mobilidade dentária ≥2 mm) Defeito de rebordo grave Colapso de mordida, desvio de mordida, espaçamento de mordida Menos de 20 remanescentes (10 pares de antagonistas)

Na classificação, em cada estágio deve ser descrita a extensão em localizada (<30% dos dentes envolvidos), generalizada ou padrão molar/incisivo (Silva-boghossian et al., 2018)

Se um modificador de estágio for eliminado pelo tratamento, o estágio não deve ser alterado pois na fase de manutenção esse fator de complexidade deve ser considerado (Silva-boghossian et al., 2018).

- **Classificação em Grau**

Tabela 4- Classificação das periodontites baseadas no grau. Adaptado de Silva-Boghossian et al. (2018)

Graus da periodontite			Grau A: taxa lenta de progressão	Grau B: taxa moderada de progressão	Grau C: taxa rápida de progressão
Critério primário	Evidência direta de progressão	Dados longitudinais (perda óssea radiográfica)	Evidência de perda ao longo de 5 anos	< 2mm ao longo de 5 anos	≥2 mm ao longo de 5 anos
	Evidência indireta de progressão	% perda óssea/idade	<0,25	0,25 a 1,0	>1,0
		Fenótipo do caso	Muito acúmulo de biofilme com baixos níveis de destruição	Destruição proporcional com os depósitos de biofilme	A destruição excede o esperado devido ao biofilme: padrões clínicos específicos sugestivos de períodos de progressão rápida e/ou estabelecimento precoce da doença
Modificadores de grau	Fatores de risco	Tabagismo	Não fumadores	Fumador <10 cigarros por dia	Fumador >10 cigarros por dia
		Diabetes	Normoglicêmicos /sem diagnóstico de Diabetes	HbA1c <7% em pacientes com diabetes	HbA1c ≥7% em pacientes com diabetes

Os médicos dentistas devem sempre que possível usar a evidência direta para perceber a taxa de progressão da periodontite, porém muitas vezes não é possível, pelo que há necessidade de fazer uma estimativa indireta da perda óssea em função da idade, dividindo a perda óssea radiográfica expressa em percentagem do comprimento da raiz pela idade do paciente. Todos os médicos dentistas devem assumir inicialmente a patologia com o Grau B, até que encontrem evidência que faça mudar para Grau A ou C. Uma vez caracterizada o grau da patologia em relação à taxa de progressão podem haver fatores de risco que modificam o grau, como é o caso do NIP (nível de inserção periodontal), da HbA1c (hemoglobina A1c glicosilada), da POR (perda óssea radiográfica) e do caso de ser fumador e de quantos cigarros por dia (Silva-boghossian et al., 2018).

Assim podemos concluir que o **diagnóstico** de periodontite assenta em 3 etapas:

- Definirmos que estamos perante um caso de periodontite baseado na deteção de perda de inserção em 2 dentes não adjacentes através de medição.
- Identificação da forma de periodontite, seja ela periodontite necrosante, periodontite como manifestação de doença sistémica ou periodontite.
- Caracterização da periodontite em relação à sua agressividade e taxa de progressão através do estágio e do grau, respetivamente.

(Silva-boghossian et al., 2018)

Importante referir que a periodontite caracteriza-se por uma grande acumulação de células B em resposta à presença das bactérias *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, assim como de anticorpos específicos dessas bactérias no fluido crevicular. Há também libertação de citocinas IL-1 e IL-10 com cariz destrutivo para os tecidos periodontais (Margaillan, 2019).

2.2.6 Tratamento

A base do tratamento passa por eliminar antes de tudo os fatores de risco, de maneira a que se consiga controlar a doença periodontal, sendo imperativo que o clínico olhe para além da cavidade oral, para os fatores que recomendam modificações e afetam a cavidade

oral para ajudar os pacientes a atingir um objetivo comum de prevenção ou manejo da doença periodontal e, possivelmente, melhorar a saúde geral também

2.3 Como a Tireoidite de Hashimoto influencia a doença periodontal?

2.3.1 Insuficiência de Vitamina D na TH e a sua influência no periodonto

Na presença de Tireoidite de Hashimoto podemos verificar que os níveis de vitamina D se encontram reduzidos, resultando em efeitos negativos no desenvolvimento desta patologia por inibição de células T e B que vão afetar automaticamente o periodonto através da libertação das interleucinas (Botelho, 2018).

Na presença da vitamina D, a libertação de linfócitos T e B e a atividade das células Th1 e Th17 com libertação das suas citocinas encontra-se inibida, pelo que a insuficiência desta vitamina característica da Tireoidite de Hashimoto faz aumentar substancialmente a probabilidade de desenvolvimento de doença periodontal, visto que estas citocinas levam ao seu aparecimento (Margaillan, 2019).

Como vimos anteriormente, a vitamina D tem um papel crucial na resposta imune, mecanismo possível pelo facto de muitas células possuírem recetores de vitamina D que transformam a 25(OH)D na sua forma ativa 1,25(OH)₂D capaz de participar na imunidade celular. A produção de interleucinas IL-1 β e TNF- α participam ativamente no aparecimento de periodontite, que ao não serem inibidas pela vitamina D que está insuficiente na Tireoidite de Hashimoto, induzem a reabsorção óssea (Botelho, 2018).

O metabolismo ósseo é também afetado pela deficiência de vitamina D, na medida em que ao haver níveis baixos desta vitamina, há uma redução do nível do osso alveolar (Menzel et al., 2019) pelo facto desta vitamina ajudar a sintetizar a matriz óssea, aumentar o número de fatores de crescimento ósseo, assim como a reduzir a perfuração das trabéculas ósseas (Krawiec & Dominiak, 2018).

Outro fator importante da vitamina D é a redução das bactérias *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* que participam ativamente no desenvolvimento de periodontite, fortalecimento das defesas naturais do epitélio gengival e produção de defensivos nas células do ligamento periodontal capazes de modular as respostas das citocinas à bactéria *Porphyromonas gingivalis* (Margaillan, 2019).

Resumindo, podemos perceber que a vitamina D tem um papel crucial na prevenção da doença periodontal, pelo que a insuficiência presente na Tireoidite de Hashimoto aumenta a probabilidade do seu desenvolvimento.

2.3.2 Liberação de Mediadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias pelo TH1 e TH17 na TH e a sua influência no periodonto

A patogênese da TH passa pelo predomínio de células Th1 e Th17, células estas que produzem um conjunto de citocinas próprias, IFN- γ , TNF- α , IL-2 e IL-17, respetivamente, e que podem ser utilizadas como biomarcadores imunológicos na doença periodontal, como é o caso da TNF- α , IL-1 e metaloproteinasas (MMPs) (Zake et al., 2019).

As MMPs, TNF- α , ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL) e IL-1 têm sido apontadas como as principais citocinas ligadas à doença periodontal por se encontrarem em grandes quantidades na saliva e fluido crevicular de pacientes com doença periodontal. A expressão do RANKL é também regulada pelas citocinas produzidas pelas células Th1 e Th17, daí a inclusão desta citocina na patogênese da doença periodontal com influência da TH (Gibertoni et al., 2017).

A expressão do RANKL é regulada pelas citocinas produzidas pelas células Th1 e Th17, percebendo-se assim o papel que as células Th1 e Th17 têm na reabsorção óssea e consequentemente na doença periodontal (Zake et al., 2018).

A interleucina 17 (IL-17) produzida pelas células Th17 tem sido descoberta em tecidos inflamados o que mostra que a secreção das suas citocinas inflamatórias e a expressão das quimiocinas por estas células têm um papel na doença periodontal (Morais et al., 2016).

Adicionalmente, a produção de IL-17 pelas células Th17 é o principal responsável pela síntese de citocinas e inibidores da síntese de colagénio, pelo que percebemos o importante papel da IL-17 na patogênese da Tireoidite de Hashimoto e na doença periodontal, verificando aqui um ponto comum entre as duas patologias (DM et al., 2016).

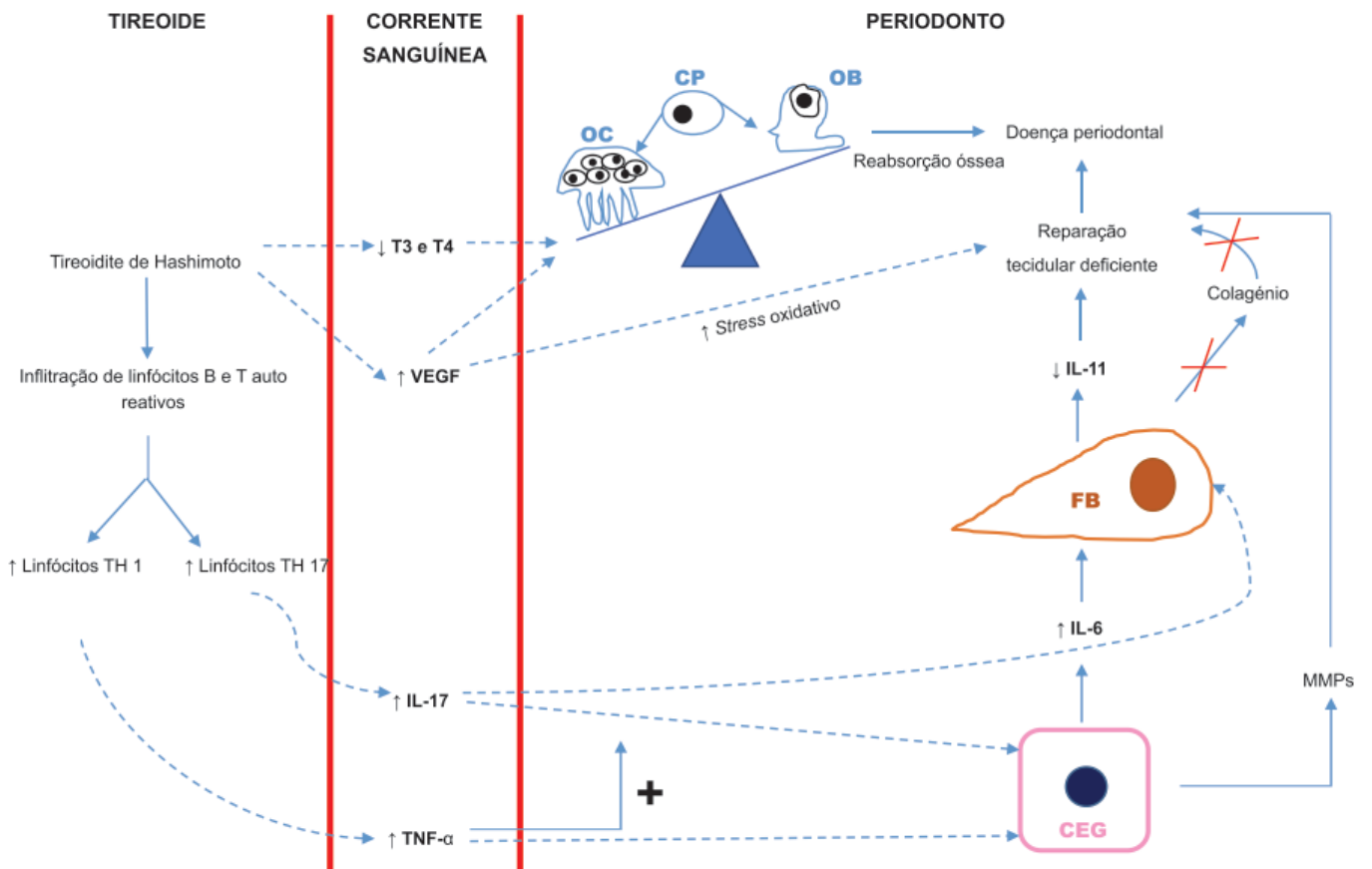


Figura 4- Resumo dos mecanismos que podem relacionar a Tireoidite de Hashimoto com a doença periodontal. Adaptado de Moraes et al. (2016)

2.3.3 Papel do VEGF característico da TH e a sua disfunção endotelial na doença periodontal

Na Tireoidite de Hashimoto, a regulação do VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) é positiva o que provoca uma diminuição do diâmetro dos capilares da microcirculação gengival originários da região interdentária, um aumento da densidade capilar e um aumento da tortuosidade na sua forma quando comparados com os capilares de indivíduos saudáveis (Moraes et al., 2016).

Em relação ao periodonto, os níveis de VEGF nos pacientes com doença periodontal encontram-se mais elevados em zonas com a doença ativa quando comparados com zonas saudáveis, sendo que este facto se pode dever à regulação positiva do VEGF que acontece na Tireoidite de Hashimoto em que há um aumento da quantidade de óxido nítrico com

aumento do stress oxidativo e consequentemente aumento das prostaglandinas e citocinas inflamatórias que inevitavelmente contribuem para a disfunção endotelial dos capilares sanguíneos do periodonto, dando então para entender melhor o papel do VEGF na doença periodontal (Abbasalizad Farhangi & Tajmiri, 2018).

As funções do VEGF no tecido periodontal são essencialmente a regulação da angiogénese, regulação da remodelação óssea através da captação de células endoteliais e osteoclastos e da diferenciação de osteoblastos, pelo que pensa-se que o VEGF tem um papel crucial na progressão de gengivite para periodontite pelo facto deste ser um promotor da expansão da rede vascular dos capilares sanguíneos que se observa na inflamação (Morais et al., 2016).

A microcirculação gengival é também alterada pelo VEGF, o que compromete a primeira linha de defesa do periodonto, que inevitavelmente afeta o primeiro passo de defesa do hospedeiro tornando-o mais vulnerável a infeções por microrganismos patogénicos para o periodonto, sendo assim mais um ponto a favor da instalação da doença periodontal na presença aumentada de VEGF como acontece na Tireoidite de Hashimoto (Vasconcelos et al., 2016).

Após elucidação destes pontos, compreende-se que pacientes com Tireoidite de Hashimoto e logo, com VEGF aumentado, têm mais probabilidade de desenvolver doença periodontal pela influência que este tem no periodonto (Azevedo et al., 2019).

2.3.4 Hipotiroidismo característico da Tireoidite de Hashimoto na perda de osso alveolar

A Tireoidite de Hashimoto caracteriza-se pelo quadro clínico de hipotiroidismo, ou seja, quadro que se caracteriza pela diminuição da secreção das hormonas tiroideias T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina), sendo o quadro clínico de hipotiroidismo que ocorre na tireoidite de Hashimoto resultado da destruição da glândula tireoide pela ação dos autoanticorpos anti-tireoideus que bloqueiam a síntese das suas hormonas tiroideias, T3 e T4 (Azevedo et al., 2019).

O papel das hormonas T3 e T4, secretadas pela glândula tireoide em situações normais, é inquestionável pelo facto da sua diminuição afetar o osso alveolar em várias situações, afetando inevitavelmente o periodonto ao desenvolver doença periodontal. Essas

situações que podem estimular a doença periodontal são o turnover ósseo, a suscetibilidade à fratura e a reabsorção óssea (Kubo, H. , Leal, T., Bruder, C., Bertolo, C., Feijó Ortolani, C., Fukuda, 2018).

A nível do turnover ósseo, as hormonas T3 e T4 prolongam o ciclo da remodelação óssea, reduzindo assim o turnover ósseo, percebendo-se que no hipotireoidismo provocado pela Tireoidite de Hashimoto, o turnover ósseo processa-se de forma lenta (Rahangdale & Galgali, 2018).

A reabsorção óssea é também afetada pela deficiência das hormonas tiroideias características do hipotireoidismo, na medida em que estas controlam a osteoprotegerina (OPG) e o RANKL e também os fatores responsáveis pela regulação do metabolismo ósseo, tais como o IL-6 e a IL-8, que contribuem em grande escala para a doença periodontal (Yerke et al., 2019).

Estudos efetuados por Feitosa et al, em que foi avaliada a perda óssea e a qualidade do osso alveolar de suporte em ratos mostraram que o hipotireoidismo pode potenciar a perda óssea causada pela doença periodontal, comprovada neste estudo pelo aumento da concentração da proteína TRAP (fosfatase ácida resistente ao tartarato), marcador para a reabsorção óssea (Feitosa et al., 2009).

Podemos verificar assim, que hipotireoidismo característico da Tireoidite de Hashimoto, tem um papel modulador na doença periodontal, sendo que as hormonas tiroideias contribuem para alterações no metabolismo ósseo que por sua vez, contribuem para a instalação da doença periodontal (Aldulaijan et al., 2020).

III. Conclusão

A Tireoidite de Hashimoto como doença endócrina autoimune e sistêmica tem vindo a ganhar cada vez mais importância ao longo dos anos por ter cada vez mais prevalência na sociedade e impacto na vida dos indivíduos. Trata-se de uma doença multifatorial caracterizada pela destruição da glândula tireoide mediada por auto anticorpos, com diminuição direta das hormonas tiroideias T3 e T4, ou seja, com instalação do hipotireoidismo. O Hipotireoidismo tem um grande impacto a nível sistémico, porém a deficiência das hormonas afeta também a saúde periodontal.

A influência da Tireoidite de Hashimoto em várias patologias sistémicas já foi relatada em vários estudos, porém a sua influência na saúde oral e mais concretamente na doença periodontal está pouco documentada e conseqüentemente pouco explícita para os médicos dentistas, principais interessados em perceber a importância desta patologia no seu dia a dia clínico. Existem alterações na cavidade oral que podem estar também associadas com a patologia, sendo elas a hipoplasia do esmalte e dentina, taurodontia e atraso no desenvolvimento radicular e na erupção dentária.

A doença periodontal é uma doença também ela multifatorial e bastante complexa, caracterizada pela inflamação do periodonto, com possibilidade de perda do osso alveolar de suporte e, ainda em fases mais avançadas com possibilidade de perda de elementos dentários. Os fatores de risco são imensos, sendo os de maior importância o tabaco, a má higiene oral, fatores genéticos e ainda, distúrbios hormonais presentes em doenças como a Tireoidite de Hashimoto.

A doença periodontal como vimos apresenta-se na Nova Classificação das doenças periodontais criada pela Academia Americana de Periodontologia e pela Federação Europeia de Periodontologia e pode ser dividida em imensas subclassificações, sendo também importante o diagnóstico do tipo de doença periodontal presente no paciente com Tireoidite de Hashimoto de modo a perceber melhor como cada uma pode ser afetada por esta doença endócrina autoimune.

A possível influência da Tireoidite de Hashimoto neste trabalho foi estudada de acordo com várias características que estão presentes na Tireoidite de Hashimoto e que podem ter alguma influência na doença periodontal, sendo que a conclusão deste estudo é baseada nas variadas influências de vários fenómenos presentes na Tireoidite de Hashimoto no periodonto e por consequência no desenvolvimento da doença periodontal.

Podemos então definir, que os fenómenos estudados para tirar a conclusão são os seguintes:

- A diminuição de vitamina D presente na Tireoidite de Hashimoto apresenta um impacto negativo na doença periodontal.
- As citocinas libertadas pelas células características da Tireoidite de Hashimoto, Th1 e Th17, são fundamentais na inflamação do periodonto e logo no desenvolvimento da doença periodontal.
- A regulação positiva do VEGF presente na Tireoidite de Hashimoto e a sua consequente disfunção endotelial afetam o periodonto, sendo por isso importante no desenvolvimento/progressão da doença periodontal.
- O hipotireoidismo característico da Tireoidite de Hashimoto provoca a perda de osso alveolar, que obviamente afeta diretamente a doença periodontal.

Assim, a conclusão a retirar do estudo dos variados fenómenos que ocorrem na Tireoidite de Hashimoto com impacto na doença periodontal, é que existe plausibilidade biológica para suportar a influência da Tireoidite de Hashimoto na doença periodontal. Contudo, não existem estudos suficientes que comprovem indubitavelmente a influência da Tireoidite de Hashimoto na doença periodontal, mais pelo facto de a doença periodontal ser multifatorial e ser difícil saber quais dos seus fatores de risco afeta o periodonto causando a doença periodontal.

A possibilidade do médico dentista se deparar com um paciente com Tireoidite de Hashimoto no consultório é elevada, sendo por isso imprescindível o conhecimento por parte do médico das manifestações orais associadas a esta patologia, de maneira a que o diagnóstico seja feito de forma correta e consequentemente o tratamento feito de forma adequada.

Face a esta plausibilidade verificada neste trabalho, é recomendável que os médicos dentistas dediquem mais tempo da sua prática clínica à Tireoidite de Hashimoto de modo a que prestem mais atenção à saúde periodontal dos indivíduos afetados por esta patologia, visto que os pode ajudar a compreender também o motivo pelo qual os tratamentos periodontais não apresentam os resultados esperados.

Desta forma serão necessários mais estudos nesta área para que se possam retirar conclusões mais fidedignas, e que assim se possa dar a devida importância à Tireoidite de Hashimoto como doença sistémica com influência no periodonto e consequentemente

com um papel crucial no desenvolvimento e progressão da doença periodontal, ou até mesmo no entendimento do insucesso dos tratamentos periodontais.

IV. Bibliografia

- Abbasalizad Farhangi, M., & Tajmiri, S. (2018). The correlation between inflammatory and metabolic parameters with thyroid function in patients with Hashimoto's Thyroiditis: The potential role of interleukin 23 (IL-23) and vascular endothelial growth factor (VEGF)-1. *Acta Endocrinologica (Bucharest, Romania : 2005)*, 14(2), 163–168. <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.163>
- Akamizu T, Amino T, D. L. (2013). *Hashimoto's thyroiditis*. www.thyroidmanager.org
- Aldulaijan, H. A., Cohen, R. E., Stellrecht, E. M., Levine, M. J., & Yerke, L. M. (2020). Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoping review. *Clinical and Experimental Dental Research*, 6(1), 147–157. <https://doi.org/10.1002/cre2.247>
- Altieri, B., Muscogiuri, G., Barrea, L., Mathieu, C., Vallone, C. V, Mascitelli, L., Bizzaro, G., Altieri, V. M., Tirabassi, G., Balercia, G., Savastano, S., Bizzaro, N., Ronchi, C. L., Colao, A., Pontecorvi, A., & Casa, S. Della. (2017). Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders ? A proof of concept. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9405-9>
- Azevedo, C. M. De, Bizon, F. T., Frazoni, J. P., Pissinati, Y. G., & Meneguelli, A. Z. (2019). Os efeitos da síndrome de Hashimoto na odontologia. *Revista Saberes Da UNIJIPA*, 12(1), 35–46.
- Bossowski, A., Moniuszko, M., Idźkowska, E., Dąbrowska, M., Jeznach, M., Sawicka, B., Borysewicz-Sańczyk, H., Bossowska, A., Rusak, M., & Bodzenta-Łukaszyk, A. (2012). [Evaluation of CD4+CD161+CD196+ and CD4+IL-17+ Th17 cells in the peripheral blood of young patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease]. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism*, 18(3), 89–95.
- Botelho, I. (2014). "Prevalence of Vitamin D insufficiency in patients with Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid autoimmunity".
- Botelho, I. (2018). *Vitamina D em doenças tireoidianas autoimunes e relação com perfil hormonal tireoidiano e atividade inflamatória de células Th1, Th2 e TH17*.
- Citterio, C. E., Targovnik, H. M., & Arvan, P. (2019). The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(6), 323–338. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0184-8>

- COHEN, F. F. (2017). *O efeito da suplementação de selênio nos níveis dos anticorpos anti-peroxidase na tireoidite de Hashimoto* [Centro Universitário de Brasília]. <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/11795/1/21495720.pdf>
- Cook, A. D., Christensen, A. D., Tewari, D., McMahon, S. B., & Hamilton, J. A. (2018). Immune Cytokines and Their Receptors in Inflammatory Pain. *Trends in Immunology*, 39(3), 240–255. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.12.003>
- Costa, L. L., Silva, G. G., Araújo, P. H., Lima, J. G. da C., França, G. M., & Pinheiro, J. C. (2020). O papel do sistema imunológico na patogênese da doença periodontal. *Pubsaúde*, 3, 1–6. <https://doi.org/10.31533/pubsaude3.a038>
- De Castro Vasconcelos, J. (2017). *Doença autoimune da tireoide (Doença de Graves e Tireoidite de Hashimoto): Estudo de marcadores celulares de apoptose e proliferação celular e a relação com características clínicas, laboratoriais e anatomopatológicas*.
- E Silva, M., Moreira, P., Da Costa, G., Saraiva, A., Souza, P. De, Amormino, S., Costa, J. Da, Gollob, K., & Dutra, W. (2013). Association of CD28 and CTLA-4 gene polymorphisms with aggressive periodontitis in Brazilians. *Oral Diseases*, 19(6), 568–576. <https://doi.org/10.1111/odi.12036>
- Feitosa, D. S., Marques, M. R., Casati, M. Z., Sallum, E. A., Nociti, F. H., & De Toledo, S. (2009). The influence of thyroid hormones on periodontitis-related bone loss and tooth-supporting alveolar bone: A histological study in rats. *Journal of Periodontal Research*, 44(4), 472–478. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01144.x>
- G. Caton, J., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., S. Kornman, K., L. Mealey, B., Papapanou, P. N., Sanz, M., & S. Tonetti, M. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(March), S1–S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
- Genco, Robert J., & Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Oral Infections and Cardiovascular Disease*, 62, 59–94. <https://doi.org/10.2174/978160805232511101010017>
- Gibertoni, F., Sommer, M., Esquisatto, M. A., Do Amaral, M. E., Oliveira, C. A. De, De Andrade, T., Mendonça, F., Santamaria-Jr, M., & Felonato, M. (2017). Evolution of

- Periodontal Disease: Immune Response and RANK / RANKL / OPG System. *Brazilian Dental Journal*, 28(6), 679–687. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201701407>
- Heggie, K., Yeung, M., Grodski, S., Lee, J., & Serpell, J. (2018). Total thyroidectomy for pressure symptoms in patients with Hashimoto's thyroiditis. *ANZ Journal of Surgery*, 88(4), 359–362. <https://doi.org/10.1111/ans.13943>
- Houshmand, B., Rafiei, A., & Hajilooi, M. (2012). Influence of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms in periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 57(9), 1218–1224. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.03.002>
- Isaza-Guzmán, DM, Tobón-Arroyave, SI e Martínez-Pabón, MC. (2016). Imunopatogenia da doença periodontal e células Th17: a polêmica continua? *Advances in Periodontology and Oral Implantology*, 28 (3), 115-124. Recuperado em 27 de outubro de 2020, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852016000300002&lng=es&tlng=es.
- Krawiec, M., & Dominiak, M. (2018). The role of vitamin D in the human body with a special emphasis on dental issues: Literature review. *Dental and Medical Problems*, 55(4), 419–424. <https://doi.org/10.17219/dmp/99051>
- Krysiak, R., Szkróbka, W., & Okopień, B. (2017). The Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Levothyroxine-Treated Women with Hashimoto's Thyroiditis and Normal Vitamin D Status. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 125(4), 229–233. <https://doi.org/10.1055/s-0042-123038>
- Kubo, H., Leal, T., Bruder, C., Bertolo, C., Feijó Ortolani, C., & Fukuda Takei, V. (2018). Disfunção da glândula tireoide e o tratamento ortodôntico: Revisão integrativa da literatura. *Revista Uningá*, 55(3), 100-110. Recuperado de <http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/2192>
- Leidig-Bruckner, G. (2019). Iodinated contrast medium in patients with thyroid disorders. *Radiologe*, 59(5), 413–424. <https://doi.org/10.1007/s00117-019-0520-y>
- Li, A. A., Makris, S. L., Marty, M. S., Strauss, V., Gilbert, M. E., Blacker, A., Zorrilla, L. M., Coder, P. S., Hannas, B., Lordi, S., & Schneider, S. (2019). Practical

- considerations for developmental thyroid toxicity assessments: What's working, what's not, and how can we do better? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 106(December 2018), 111–136. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.04.010>
- Li, D., Cai, W., Gu, R., Zhang, Y., Zhang, H., Tang, K., Xu, P., Katirai, F., Shi, W., Wang, L., Huang, T., & Huang, B. (2013). Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. *Clinical Immunology*, 149(3 PB), 411–420. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.10.001>
- Liontiris, M. I., & Mazokopakis, E. E. (2017). A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 20(1), 51–56. <https://doi.org/10.1967/s002449910507>
- Luan, X., Zhou, X., Naqvi, A., Francis, M., Foyle, D., Nares, S., & Diekwisch, T. (2018). MicroRNAs and immunity in periodontal health and disease. *International journal of oral science*, 10(3), 24. <https://doi.org/10.1038/s41368-018-0025-y>
- Margaillan, B. (2019). *O Impacto Da Vitamina D Na Doença Periodontal*. Instituto Universitário Egas Moniz.
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 14(Suppl 2), 49. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
- Melo, M. (2006). Tireoidites autoimunes. *Acta Medica Portuguesa*, 19(5), 387–394.
- Menzel, L. P., Ruddick, W., Chowdhury, M. H., Brice, D. C., Clance, R., Porcelli, E., Ryan, L. K., Lee, J., Yilmaz, Ö., Kirkwood, K. L., McMahon, L., Tran, A., & Diamond, G. (2019). Activation of vitamin D in the gingival epithelium and its role in gingival inflammation and alveolar bone loss. *Journal of Periodontal Research*, 54(4), 444–452. <https://doi.org/10.1111/jre.12646>
- Morais, A., Resende, M., & Pereira, J. (2016). Tireoidite de hashimoto e doença periodontal: Uma revisão narrativa. *Acta Medica Portuguesa*, 29(10), 651–657. <https://doi.org/10.20344/amp.6704>

- Nazemisalman, B., Vahabi, S., Sabouri, E., Hosseinpour, S., & Doaju, S. (2019). Association of vitamin D binding protein and vitamin D receptor gene polymorphisms in Iranian patients with chronic periodontitis. *Odontology*, *107*(1), 46–53. <https://doi.org/10.1007/s10266-018-0383-0>
- Neurath, M. F. (2019). IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, *45*(December), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.12.002>
- Nogueira, J. C. (2017). *Tiroidite linfocítica e neoplasias: que associações existem?* Faculdade de Medicina de Lisboa.
- Paja, M., & del Cura, J. L. (2018). Successful treatment of painful Hashimoto's thyroiditis with intrathyroidal injection of glucocorticoid in two patients. *Endocrinologia, Diabetes y Nutricion*, *65*(9), 546–547. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.07.002>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kerschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*(March), S162–S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
- Rahangdale, S. I., & Galgali, S. R. (2018). Periodontal status of hypothyroid patients on thyroxine replacement therapy: A comparative cross-sectional study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, *22*(6), 535–540. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_316_18
- Rayman, M. P. (2019). 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. *Proceedings of the Nutrition Society*, *78*(1), 34–44. <https://doi.org/10.1017/S0029665118001192>
- Rodrigues Junior, C. A., Duarte, L. L. da S., Menezes, M. H., Menezes, R. C., Santana, A. P. de, Neves, R. R. das, Dias, F. C. F., Cardoso, C. R. L., Santos Neto, D. L. dos, Oliveira, G. D. C. S., & Amorim, P. B. (2017). Síndrome de Turner, Tireoidite de Hashimoto e doença de Crohn em irmãs: relato de caso. *Revista de Patologia Do*

- Tocantins*, 4(4), 29. <https://doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2017v4n4p29>
- Rodrigues Silva, N. (2020). Análise da imunoexpressão de IL-27 e IL-23 em doenças tireoidianas. Universidade do Rio Grande do Norte.
- Schoor, N. Van. (2017). *Global Overview of Vitamin D Status*. 46, 845–870. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.002>
- Silva-boghossian, C., Dos santos, M. M., & Barreto, L. P. D. (2018). Nova Classificação Das Periodontites Adaptado Do Relatório De Consenso Do 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions New Classification of Periodontitis Adapted From the 2017 World Workshop on the Cla. *Revista Rede de Cuidados Em Saúde*, 12(2), 41–62. <http://publicacoes.unigranrio.edu.br/index.php/rcs/article/view/5396>
- Stepien, B. K., & Huttner, W. B. (2019). Transport, metabolism, and function of thyroid hormones in the developing mammalian brain. *Frontiers in Endocrinology*, 10(APR), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00209>
- Travassos Neto, P. (2018). Current Concepts in Endocrinology for Clinicians and Medical Students. Hashimoto’s Thyroiditis: clinical and subclinical thyroid dysfunction. *Revista Científica Da Faculdade de Medicina de Campos*, 13(2), 38–42. <https://doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.224.vol.13.n2.2018>
- Uhliarova, B., & Hajtman, A. (2018). Hashimoto’s thyroiditis – an independent risk factor for papillary carcinoma. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 84(6), 729–735. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.08.012>
- Vanderlei, A. C. Q., Vanderlei, J. M. T. M. ., Rangel, M. L., Silva, C. A. ., Aguiar, J. ., & Carvalho, A. K. F. A. (2018). Considerações acerca dos mecanismos patogênicos da doença periodontal. *Revista Campo Do Saber*, 4(5), 159–173.
- Vasconcelos, R. C., Lisboa, A. De, Freitas, R., Dos Santos, B. R., Pinto, L. P., & Gurgel, B. C. (2016). *Immunoexpression of HIF-1 α and VEGF in Periodontal Disease and Healthy Gingival Tissues*. 27, 117–122.
- Vilela, L. R. R., & Fernandes, D. C. (2018). Vitamina D E Selênio Na Tireoidite De Hashimoto: Espectadores Ou Jogadores? *DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde*, 13(1), 241–262. <https://doi.org/10.12957/demetra.2018.30496>

- Wohlfahrt, J. C., Wu, T., Hodges, J. S., Hinrichs, J. E., & Michalowicz, B. S. (2006). *No Association Between Selected Candidate Gene Polymorphisms and Severe Chronic Periodontitis*. 77(3). <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050058>
- Yerke, L. M., Levine, M. J., & Cohen, R. E. (2019). MON-616 Potential Relationship between Hypothyroidism and Periodontal Disease Severity. *Journal of the Endocrine Society*, 3(Suppl.1). <https://doi.org/https://doi.org/10.1210/js.2019-MON-616>
- Yoshida, H., Amino, N., Yagawa, K., Uemura, K., Satoh, M., Miyai, K., & Kumahara, Y. (1978). Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: Studies of seventy autopsied cases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 46(6), 859–862. <https://doi.org/10.1210/jcem-46-6-859>
- Zake, T., Skuja, S., Kalere, I., Konrade, I., & Groma, V. (2018). Heterogeneity of tissue IL-17 and tight junction proteins expression demonstrated in patients with autoimmune thyroid diseases. *Medicine (United States)*, 97(25), 1–6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011211>
- Zake, T., Skuja, S., Kalere, I., Konrade, I., & Groma, V. (2019). Upregulated tissue expression of T helper (Th) 17 pathogenic interleukin (IL)-23 and IL-1 β in Hashimoto's thyroiditis but not in graves' disease. *Endocrine Journal*, 66(5), 423–430. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0396>