

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PAPEL NUTRICIONAL NAS DOENÇAS AUTOIMUNES DA TIROIDE

Trabalho submetido por

Inês Pedro Pereira

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PAPEL NUTRICIONAL NAS DOENÇAS AUTOIMUNES DA TIROIDE

Trabalho submetido por
Inês Pedro Pereira
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Carla Ascenso

novembro de 2025

AGRADECIMENTOS

Esta tese não teria sido possível sem o apoio das pessoas que me acompanharam ao longo destes cinco anos. Quero deixar o meu sincero agradecimento à Egas Moniz School of Health and Science, que, ao longo deste período, tem desempenhado um papel fundamental no meu percurso académico e pessoal.

À minha orientadora, Professora Doutora Carla Ascenso, pela disponibilidade em assumir a orientação desta tese, pela confiança depositada em mim e pelas constantes palavras de incentivo, que têm sido essenciais ao longo de todo este processo.

Agradeço profundamente aos meus pais. Obrigada pelo amor incondicional e por terem acreditado sempre em mim, mesmo quando eu própria já não o conseguia fazer. Ao Naru e ao Benji, os meus dois terapeutas de quatro patas, obrigada por terem sido o meu refúgio emocional nos momentos de ansiedade e stress. Têm estado sempre ao meu lado, em silêncio, a ajudar mais do que qualquer palavra conseguiria.

À Denisa, que se tornou família: obrigada por teres estado comigo de forma tão constante. A tua ajuda, paciência e carinho têm sido fundamentais para a minha sanidade mental. À Ana Isabel, por teres estado sempre pronta a ajudar sem hesitar e por teres sido aquela pessoa que aparece quando é mesmo preciso. Ao Ricardo, por teres estado presente em todas as minhas fases, do início ao fim. Tens sido uma presença contínua no meio do caos.

E aos meus amigos da minha “segunda casa”, Alexandra Ramos, Nuno Oliveira, Marta Lourenço, Julie Beck, Afonso Palos, Marine George, Luana Ruiz e Meline Talon, obrigada por terem estado presentes nesta aventura. Cada um de vocês, à sua maneira, tem vindo a tornar esta experiência memorável. Obrigada por terem feito parte da minha história

Inês Pedro Pereira, Novembro de 2025

RESUMO

As doenças autoimunes da tiroide (DAT) são um grupo de doenças inflamatórias que afetam a glândula tiroideia, caracterizando-se por uma resposta imunológica anômala contra antígenos tiroideus. As duas formas mais comuns de DAT são a tiroidite de Hashimoto e a Doença de Graves. A tiroidite de Hashimoto caracteriza-se por um hipotireoidismo devido à destruição autoimune do tecido tiroideu e envolve a produção de autoanticorpos contra a tiroglobulina e a peroxidase tiroideia. Por outro lado, a doença de Graves é caracterizada por um hipertireoidismo resultante do estímulo excessivo da tiroide por autoanticorpos que se ligam aos receptores da TSH à superfície das células foliculares da tiroide.

Estudos recentes sugerem haver uma relação entre as DAT e alguns fatores nutricionais e/ou dietéticos, os quais parecem exercer algum efeito no processo inflamatório. Alguns exemplos são o iodo, a vitamina D, o ferro, o selênio e o glúten. O iodo, presente em alimentos como o peixe, está diretamente envolvido na síntese das hormonas tiroideias na forma de ião iodeto, sendo um elemento de presença crucial. Quer a insuficiência como o excesso de iodo têm efeitos negativos na tiroide. A vitamina D pode ser obtida por via oral, estando presente na dieta nas formas de vitamina D2 e D3, ou por via cutânea, através da exposição solar, que estimula a produção de vitamina D3 na pele. Alguns estudos sugerem uma relação entre a falta de vitamina D e o desenvolvimento de problemas imunológicos. O selênio é um mineral encontrado em grandes concentrações na tiroide, onde desempenha funções importantes na homeostase redox celular e na regulação da síntese das hormonas tiroideias. O ferro parece desempenhar igualmente um papel importante na produção das hormonas T3 e T4, sendo um ativador da enzima tiroperoxidase, envolvida na organificação do iodeto. Outro fator que parece ter efeito na inflamação e se relaciona com as DAT, é o glúten. O glúten, um complexo proteico constituído essencialmente por prolaminas e glutelinas, encontra-se naturalmente em cereais como o trigo, o centeio, a cevada e, por contaminação cruzada, na aveia. A digestão incompleta do glúten no trato gastrointestinal resulta na acumulação de péptidos de cadeia longa, causando em certos indivíduos uma resposta inflamatória. Com este trabalho pretende-se fazer uma revisão narrativa do papel de diversos fatores nutricionais no risco ou na terapia das DAT.

Palavra-chave: Doenças autoimunes da tiroide, Ferro, Iodo, Glúten, Selênio, Vitamina D

ABSTRACT

Autoimmune thyroid diseases (AITD) are a group of inflammatory disorders that affect the thyroid gland, characterized by an abnormal immune response against thyroid antigens. The two most common forms of AITD are Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. Hashimoto's thyroiditis is characterized by hypothyroidism due to autoimmune destruction of thyroid tissue and involves the production of autoantibodies against thyroglobulin and thyroid peroxidase. In contrast, Graves' disease is characterized by hyperthyroidism resulting from excessive stimulation of the thyroid by autoantibodies that bind to TSH receptors on the surface of thyroid follicular cells.

Recent studies suggest a link between AITD and certain nutritional and/or dietary factors, which appear to exert an effect on the inflammatory process. Examples include iodine, vitamin D, iron, selenium, and gluten. Iodine, found in foods such as fish, is directly involved in the synthesis of thyroid hormones in the form of the iodide ion and is therefore a crucial element. Both iodine deficiency and excess have negative effects on the thyroid. Vitamin D can be obtained orally, being present in the diet as vitamins D₂ and D₃, or synthesized cutaneously through sunlight exposure, which stimulates the production of vitamin D₃ in the skin. Some studies suggest a link between vitamin D deficiency and the development of immune dysfunction. Selenium is a mineral found in high concentrations in the thyroid, where it plays an important role in cellular redox homeostasis and in the regulation of thyroid hormone synthesis. Iron also appears to play a key role in the production of T₃ and T₄ hormones, acting as an activator of the enzyme thyroid peroxidase, which is involved in the organification of iodide. Another factor that seems to influence inflammation and is associated with AITD is gluten. Gluten is a protein complex composed mainly of prolamins and glutelins, naturally found in cereals such as wheat, rye, barley, and, through cross-contamination, oats. Incomplete digestion of gluten in the gastrointestinal tract can result in the accumulation of long-chain peptides, triggering an inflammatory response in certain individuals.

This work aims to provide a narrative review of the role of various nutritional factors in the risk and management of autoimmune thyroid diseases.

Keywords: Autoimmune thyroid diseases, Iron, Iodine, Gluten, Selenium, Vitamin D

ÍNDICE GERAL

RESUMO	1
ABSTRACT	3
ÍNDICE GERAL	5
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	8
LISTA DE ABREVIATURAS	9
INTRODUÇÃO	11
DESENVOLVIMENTO	13
1. TIROIDE.....	13
2. DOENÇAS AUTOIMUNES DA TIROIDE	16
2.1. Tiroidite de Hashimoto (TH)	18
2.2. Doença de Graves (DG).....	19
3. NUTRIENTES E A TIROIDE.....	21
3.1. Iodo.....	21
Excesso do iodo.....	22
Défice do iodo	23
Iodo e o sistema imunitário	23
Papel do Iodo nas doenças autoimunes da tiroide	24
3.2. Ferro	26
Défice de Ferro.....	28
Excesso de Ferro	29
Ferro e o sistema imunitário.....	31
Papel do ferro nas doenças autoimunes da tiroide	32
3.3. Vitamina D.....	33
Défice de Vitamina D	35
Excesso de Vitamina D.....	36
Vitamina D e o Sistema Imunitário	37
Papel da Vitamina D nas doenças autoimunes da tiroide.....	38
3.4. Selénio	39
Défice de Selénio.....	41
Excesso de Selénio	41
Selénio e o Sistema Imunitário.....	42
Papel do Selénio nas doenças autoimunes da tiroide.....	42
3.5. Glúten	44
Doença celíaca e a Sensibilidade ao Glúten não celíaca	45

Efeitos do glúten no sistema imunitário.....	45
Glúten e tiroidite de Hashimoto	46
Glúten e doença de Graves.....	47
Papel do Glúten nas doenças autoimunes da tiroide.....	47
CONCLUSÕES	51
LIMITAÇÕES E PERSPETIVAS FUTURAS	51
BIBLIOGRAFIA	53

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1 - Esquema simplificado da visão microscópica da tiroide, mostrando folículos tiroideus preenchidos com coloide e delimitados por células foliculares, entre os quais se encontram capilares e células parafoliculares. Adaptado de Bhagavan & Ha, 2015 ...13
- Figura 2 - Esquema simplificado do mecanismo de feedback negativo que regula a produção e libertação das hormonas tiroideias. Imagem gerada por inteligência artificial15
- Figura 3 - Síntese e ativação da vitamina D₃. Para mais informações, consulte o texto.34

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Principais genes associados à HT e DG.....	17
Tabela 2 - Principais exames utilizados no diagnostico da doença de Graves	20
Tabela 3 - Principais causas da deficiência de ferro (Adaptado de Pasricha et al., 2021)	28
Tabela 4 - Critérios laboratoriais para o diagnostico de deficiência funcional de ferro em diferentes patologias (adaptado de Jung et al., 2024; Pasricha et al., 2021).....	29
Tabela 5 - As recomendações diárias de ingestão de vitamina D variam com a idade segundo (adaptado de NIH ODS, 2022).....	34
Tabela 6 - Interpretação dos níveis séricos de calcidiol (segundo NIH ODS, 2022).....	35
Tabela 7 - Doses recomendadas de vitamina D segundo Kaur et al., 2025.....	36
Tabela 8 - Ingestão diária recomendada de selênio segundo idade e estado fisiológico (segundo NIH ODS; 2024; Mojadadi et al., 2021)	40

LISTA DE ABREVIATURAS

AITD	Doenças autoimunes da tireoide (do inglês <i>AutoImmune Thyroid Diseases</i>)
ATD	Fármacos antitiroideos (do inglês <i>AntiThyroid Drugs</i>)
cTEC	Células epiteliais tímicas corticais (do inglês <i>cortical Thymic Epithelial Cells</i>)
CUSI	Programas regionais de combate à carência de iodo (a origem da sigla não se encontra devidamente documentada, sendo possível que tenha reconhecimento unicamente nacional e que signifique “Campanha Universal de Suplementação com Iodo” ou “Campanha de Utilização de Sal Iodado”; internacionalmente são usadas, em contextos semelhantes, USI de <i>Universal Salt Iodization</i> ou ICCIDD de <i>International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders</i>)
D1	Iodotironina desiodase tipo 1 (do inglês <i>Deiodinase Type 1</i>)
D2	Iodotironina desiodase tipo 2 (do inglês <i>Deiodinase Type 2</i>)
D3	Iodotironina desiodase tipo 3 (do inglês <i>Deiodinase Type 3</i>)
DC	Doença celíaca
DG	Doença de Graves
DIO	Iodotironina deiodinases (do inglês <i>Iodothyronine Deiodinases</i>)
DIT	Diiodotirosina
DMT1	Transportador de metais divalentes do tipo 1 (do inglês <i>Divalent Metal Transporter 1</i>)
EFSA	Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (do inglês <i>European Food Safety Authority</i>)
ELs	Linfócitos intraepiteliais citotóxicos (do inglês <i>Intraepithelial Lymphocytes</i>)
FNB	Conselho de Alimentação e Nutrição (do inglês <i>Food and Nutrition Board</i>)
GPx	Glutathione peroxidase (do inglês <i>Glutathione Peroxidase</i>)
GSH-Px	Glutathione peroxidase extracelular
HCP1	Proteína transportadora de grupos hemo do tipo 1 (do inglês <i>Heme Carrier Protein 1</i>)
IL-15	Interleucina-15
IRD	Desiodação do anel interno (do inglês <i>Inner Ring Deiodinase</i>)
LPI	Ferro plasmático lábil (do inglês <i>Labile Plasma Iron</i>)
MHC	Complexo de histocompatibilidade maior (do inglês <i>Major Histocompatibility Complex</i>)
MIT	Monoiodotirosina
mTEC	Células epiteliais tímicas medulares (do inglês <i>medullary Thymic Epithelial Cells</i>)

NCGS	Sensibilidade ao glúten não celíaca (do inglês <i>Non-Celiac Gluten Sensitivity</i>)
NIS	Simporte sódio iodeto (do inglês <i>Sodium-iodide symporter</i>)
NTBI	Ferro não ligado à transferrina (do inglês <i>Non-Transferrin-Bound Iron</i>)
ORD	Desiodação do anel externo (do inglês <i>outer ring deiodinase</i>)
PDS	Pendrina (do inglês <i>PenDrin System</i>)
PTH	Paratormona (do inglês <i>Parathyroid Hormone</i>)
ROS	Espécie reativa de oxigénio (do inglês <i>Reactive Oxygen Species</i>)
rT3	Triiodotironina reversa
RXR	Recetor do retinoide X (do inglês <i>Retinoid X Receptor</i>)
SePP1	Selenoproteína P (do inglês <i>Selenoprotein P</i>)
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TfR1	Recetor 1 da transferrina (do inglês <i>Transferrin Receptor 1</i>)
Tg	Tiroglobulina
TH	Tiroidite de Hashimoto
TPO	Peroxidase da tiroide (do inglês <i>Thyroid Peroxidase</i>)
TRAb	Anticorpos contra o recetor da hormona estimulante da tiroide (do inglês <i>TSH Receptor Antibodies</i>)
TRH	Hormona libertadora de tirotropina (do inglês <i>Thyrotropin-Releasing Hormone</i>)
TSAT	Saturação da transferrina (do inglês <i>Transferrin SATuration</i>)
TSH	Hormona estimulante da tiroide (do inglês <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>)
TSHR	Recetor da hormona estimulante da tiroide (do inglês <i>Thyroid-Stimulating Hormone Receptor</i>)
TSI	Imunoglobulinas estimulantes da tiroide (do inglês <i>Thyroid-Stimulating Immunoglobulins</i>)
tTG	Transglutaminase tecidular (do inglês <i>tissue TransGlutaminase</i>)
TXNRD	Tiorredoxina redutase (do inglês <i>Thioredoxin Reductase</i>)
UVB	Radiação ultravioleta B (do inglês <i>Ultraviolet B Radiation</i>)
VDBP	Proteína ligadora da vitamina D (do inglês <i>Vitamin D-Binding Protein</i>)
VDR	Recetor da vitamina D (do inglês <i>Vitamin D Receptor</i>)
VDRE	Elemento de resposta à vitamina D (do inglês <i>Vitamin D Response Element</i>)
Vitamina D ₂	Ergocalcifero
Vitamina D ₃	Colecalciferol

INTRODUÇÃO

A glândula da tireoide desempenha um papel essencial no sistema endócrino, exercendo um papel vital na regulação do metabolismo energético, do crescimento, do desenvolvimento neurológico e da homeostase geral do organismo (Hall, 2016; Allen et Fingeret, 2017). Esta regulação depende da produção e libertação das hormonas tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), cuja síntese ocorre sob estímulo da hormona estimulante da tireoide (TSH), uma hormona do eixo hipotálamo-hipófise. Alterações neste eixo podem comprometer a função hormonal e afetar múltiplos sistemas a jusante (Hall, 2016; Koeppen et al., 2024).

O correto funcionamento da tireoide é influenciado por fatores genéticos, ambientais e nutricionais. Entre as patologias que comprometem o seu funcionamento, destacam-se as doenças autoimunes da tireoide (AITD), nomeadamente a tiroidite de Hashimoto (TH) e a doença de Graves (DG), as duas formas mais prevalentes. Ambas resultam da perda de tolerância imunológica e do desenvolvimento de autoanticorpos dirigidos contra proteínas da tireoide, com consequente disfunção glandular: a TH caracteriza-se por uma destruição progressiva do parênquima tireoideu associada ao desenvolvimento de hipotiroidismo; a DG caracteriza-se por uma hiperestimulação do recetor da TSH (TSHR) com consequente promoção de hipertiroidismo persistente (Antonelli et al., 2015; Hiromatsu et al., 2013; Simmonds e Gough, 2004). As AITD afetam cerca de 5–10% da população mundial, com clara predominância feminina, e estão associadas a alterações significativas da qualidade de vida (Franco et al., 2013). Apesar da forte componente genética envolvida, os fatores ambientais e nutricionais são reconhecidamente determinantes na expressão e progressão destas doenças. Nas últimas décadas, tem aumentado o interesse científico relativamente à influência da glândula tireoide.

Micronutrientes como o iodo, o ferro, o selénio e a vitamina D são essenciais não apenas para a síntese hormonal, mas também para o equilíbrio redox e o suporte da imunidade (Zhou et al., 2022; Moustarah et Daley, 2024). Estudos científicos mostraram que tanto a carência como o excesso destes elementos podem favorecer o aparecimento de fenómenos autoimunes na tireoide, ao interferirem com a organificação hormonal e controlo do stress oxidativo, causando alterações na função tireoideia e à perda de tolerância imunitária (Köhrle, 2023). O iodo, por exemplo, é indispensável à síntese de T3 e T4, mas variações nos seus níveis, para menos ou para mais, podem resultar em fenómenos inflamatórios e perda de tolerância imunológica, afetando especialmente

indivíduos geneticamente predispostos. O ferro, além de participar no transporte de oxigénio, é necessário à atividade da peroxidase tiroideia (TPO), estando a sua deficiência associada à redução da conversão de T4 em T3 e ao agravamento do hipotireoidismo, particularmente em mulheres e grávidas (Gierach et al., 2024). A vitamina D, além do seu papel clássico na homeostase cálcica, modula a imunidade inata e adaptativa, promovendo a diferenciação de linfócitos T reguladores e suprimindo citocinas pró-inflamatórias (Zhao et al., 2021). Já o selénio, por sua vez, é um componente estrutural de selenoproteínas antioxidantes e reguladoras do sistema imunitário, como a glutathione peroxidase e as iodotironina desiodases. A deficiência em selénio tem sido associada ao aumento da inflamação, maior expressão de autoanticorpos e pior prognóstico em doentes com tireoidite de Hashimoto (Wémeau et al., 2018). Paralelamente, o papel da alimentação tem sido alvo de crescente atenção. Em particular, a presença de glúten na dieta, sobretudo em indivíduos com doença celíaca e da sensibilidade ao glúten não celíaca, tem sido associada na malabsorção de micronutrientes essenciais e na indução de respostas inflamatórias (Passali et al., 2020; Lontiris e Mazokopakis, 2017).

A interação entre nutrição e autoimunidade tiroideia é, por isso, complexa e multifatorial, exigindo uma abordagem integrada. Embora vários estudos tenham demonstrado efeitos benéficos na suplementação de certos micronutrientes ou na exclusão do glúten em populações específicas, os resultados permanecem inconsistentes. A heterogeneidade metodológica, a diversidade populacional e a ausência de ensaios clínicos robustos dificultam a formulação de recomendações clínicas universais (Lontiris e Mazokopakis, 2017). Neste contexto, torna-se fundamental aprofundar a análise da relação entre os principais micronutrientes envolvidos na função tiroideia e a fisiopatologia das doenças autoimunes da tireoide. Compreender os mecanismos celulares, bioquímicos e imunológicos que ligam o estado nutricional ao aparecimento e progressão da TH e da DG pode abrir caminho a estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes e personalizadas, nomeadamente em grupos de risco, como mulheres em idade fértil, grávidas ou indivíduos com doença celíaca.

O presente trabalho tem como objetivo analisar a relevância dos micronutrientes iodo, ferro, selénio e vitamina D na função tiroideia e na modulação da resposta imunitária, com enfoque nas AITD: TH e DG. Adicionalmente, discute-se de que forma a exposição ao glúten, no contexto da doença celíaca e da sensibilidade não celíaca, pode interferir com a absorção destes micronutrientes e com vias imunológicas partilhadas, influenciando a expressão e a progressão das AITD.

DESENVOLVIMENTO

1. TIROIDE

A glândula tiroide é uma parte essencial do sistema endócrino, responsável pela produção de hormonas cruciais para a regulação de funções vitais do organismo, tais como o crescimento e o metabolismo energético. Apresenta uma forma de borboleta, estando localizada no pescoço, abaixo da laringe e envolvendo a traqueia. Está dividida em dois lóbulos, unidos por uma estrutura fina chamada de istmo (Hall, 2016; Allen et Fingeret, 2017). A tiroide é constituída por microestruturas esféricas designadas por folículos tiroideos, onde são produzidas e armazenadas na forma inativa as hormonas tiroideas T4, T3 e rT3 (triiodotironina reversa), por um período de 2 a 3 meses, garantindo assim o normal funcionamento do organismo. Estes folículos são rodeados por uma camada de células epiteliais foliculares, responsáveis pela incorporação de iodo e de outros nutrientes essenciais à síntese hormonal (Hall, 2016; Koeppen et al., 2024). Na figura 1 encontra-se uma representação esquemática da visão microscópica da tiroide, evidenciando a disposição dos folículos tiroideos e do coloide no seu interior.

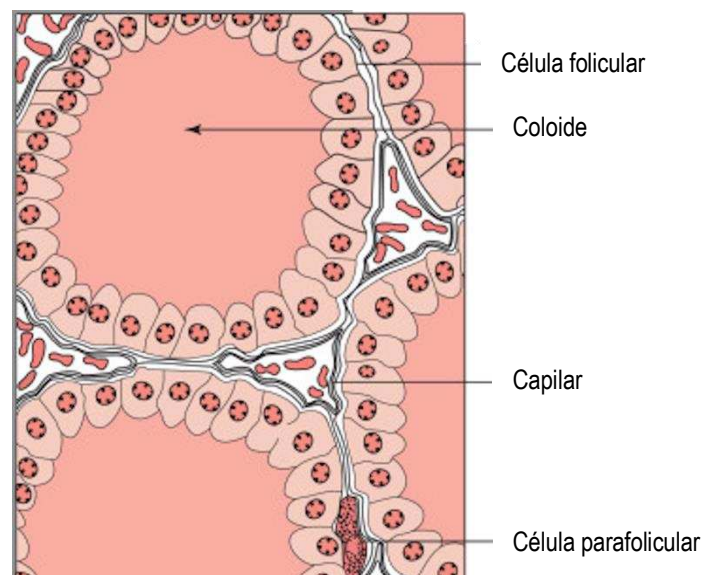


Figura 1 - Esquema simplificado da visão microscópica da tiroide, mostrando folículos tiroideos preenchidos com coloide e delimitados por células foliculares, entre os quais se encontram capilares e células parafoliculares. Adaptado de Bhagavan & Ha, 2015

No interior dos folículos encontra-se o coloide, um compartimento extracelular abundante em tiroglobulina (Tg), uma proteína rica em resíduos de tirosina e precursora das hormonas T4 e T3. A produção destas hormonas é regulada a montante pelo eixo hipotálamo-hipófise, sendo a TSH o regulador direto das células foliculares para a produção de hormonas tiroideias. A glândula tireoide necessita de iodo, que circula na corrente sanguínea sob a forma de ião iodeto (I^-). O iodeto é transportado para o interior das células da tireoide por simporte com o sódio (via o transportador NIS), um mecanismo que requer a existência de um gradiente de sódio através da membrana e cujo funcionamento depende da ativação de bombas Na^+/K^+ pela TSH: a entrada de sódio dissipa o gradiente deste catião através da membrana e são as bombas Na^+/K^+ que, por expelirem o Na^+ da célula, garantem que o gradiente deste catião se mantenha e que, assim, o iodeto entre na célula pelo transportador NIS. No citoplasma, o iodeto é transportado até ao lúmen folicular, saindo para a região do coloide por um transportador pendrina, localizado na membrana apical das células foliculares. Simultaneamente, estas células sintetizam e secretam tiroglobulina para o interior do folículo. Uma vez no coloide, o iodeto é oxidado e ligado a resíduos de tirosina da tiroglobulina, um processo catalisado pela enzima peroxidase da tireoide (TPO) e que origina moniodotirosina (MIT) ou diiodotirosina (DIT), consoante se liga um ou dois iodios, respetivamente. O passo seguinte consiste na conjugação de MIT e DIT: da conjugação de um MIT com um DIT resulta um precursor da hormona T3; da conjugação de dois DIT resulta um precursor da hormona T4. A conclusão da síntese das hormonas T3 e T4 ocorre já nas células foliculares, após pinocitose e consequente formação de vesículas endocíticas contendo tiroglobulina ligada a T3, T4, MIT e DIT, seguida de digestão por enzimas hidrolíticas do lisossoma. Cerca de 20% dos resíduos de tirosina presentes na tiroglobulina sofrem adição de iodo e destes, aproximadamente 70% origina DIT e 30% MIT (Hall, 2016).

Os intermediários iodados MIT e DIT que não são utilizados na síntese das hormonas T3 e T4 passam por um processo de reciclagem. A enzima Iodotirosina desiodase tipo 1 (DEHAL 1) remove o iodo desses compostos, permitindo o seu reaproveitamento. Este mecanismo é crucial para a manutenção do equilíbrio de iodo no organismo (Imam et Ahmad, 2016).

As hormonas tiroideias sintetizadas são libertadas na corrente sanguínea, onde são transportadas principalmente por uma proteína plasmática específica (TGB, do inglês *thyroid-binding globulin*). A tireoide produz maioritariamente T4, que na verdade é uma pró-hormona biologicamente inativa, com uma semivida mais longa do que as restantes

hormonas tiroideias. Em menor quantidade, é também produzida T3, a forma ativa da hormona, com uma semivida mais curta, mas com efeitos metabólicos mais significativos. Parte da T4 é convertida em T3 através da remoção de um átomo de iodo, num processo designado por desiodação do anel externo (ORD, do inglês *outer ring deiodinase*), catalisado pelas enzimas iodotironina desiodases tipo 1 e 2 (D1 e D2). Este processo ocorre em tecidos periféricos como o fígado, os rins e o cérebro. Por outro lado, a desiodação do anel interno (IRD, do inglês *inner ring deiodinase*) converte a T4 em rT3, uma forma inativa da T3, por ação da enzima iodotironina desiodase tipo 3 (D3). A produção de rT3 tende a aumentar em situações de jejum ou doença, conduzindo à redução da atividade metabólica celular (Koeppen et al., 2024 e Wass et al., 2022).

A produção de hormonas tiroideias é regulada por um mecanismo de *feedback* negativo que envolve o hipotálamo e a hipófise, conforme ilustrado na figura 2. Quando os níveis de T3 e T4 no sangue diminuem, o hipotálamo secreta a hormona libertadora de tirotropina (TRH), que estimula a hipófise anterior a libertar a TSH. A TSH, por sua vez, estimula a tiroide a produzir e libertar T4 e T3. Este ciclo é autorregulado: níveis elevados de T3 e T4 inibem a produção de TRH e, consequentemente, de TSH, mantendo o equilíbrio hormonal. (Wass et al., 2022).

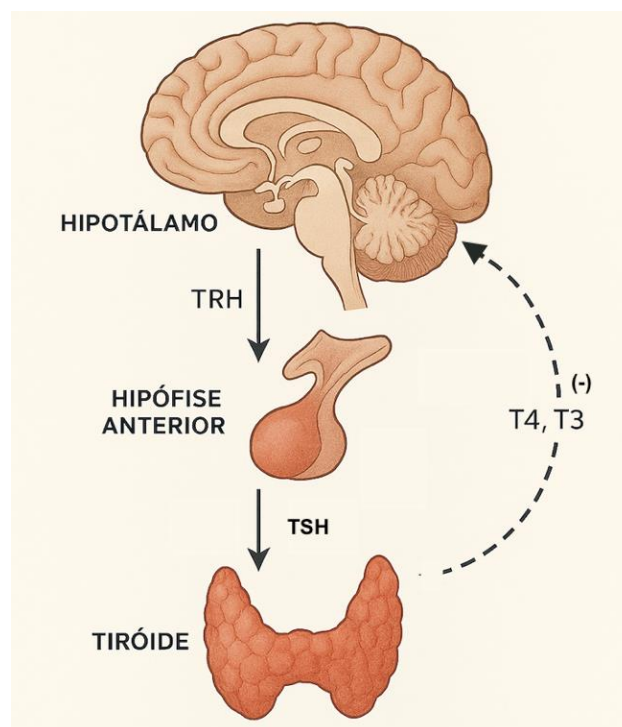


Figura 2 - Esquema simplificado do mecanismo de feedback negativo que regula a produção e libertação das hormonas tiroideias. Imagem gerada por inteligência artificial

2. DOENÇAS AUTOIMUNES DA TIROIDE

O sistema imunitário é fundamental para a proteção do organismo contra agentes patogénicos como vírus, bactérias e outros microrganismos. Quando funciona corretamente, consegue distinguir as células do próprio organismo de células estranhas, através do reconhecimento da presença de glicoproteínas específicas nas membranas celulares, designadas de antígenos. Ao reconhecer antígenos não próprios, o sistema imunitário ativa os linfócitos T e B de forma a neutralizar essas ameaças.

Os linfócitos T, um tipo de linfócito responsável pela imunidade celular, são produzidos na medula óssea e completam o seu processo de maturação no timo, um órgão situado abaixo do pescoço. Durante esse desenvolvimento, ocorre um processo designado por indução de tolerância central, essencial para prevenir o ataque pelos linfócitos T dos tecidos do próprio organismo. Este processo inclui duas fases: (1) a seleção positiva, que ocorre no córtex do timo; (2) seleção negativa, que ocorre na medula do timo. Na seleção positiva, as células epiteliais tímicas corticais (cTEC) testam a capacidade dos linfócitos T reconhecerem as moléculas do complexo de histocompatibilidade maior (MHC, do inglês *major histocompatibility complex*). As moléculas MHC próprias são proteínas presentes na superfície das células e ajudam o sistema imunitário a distinguir entre antígenos próprios e estranhos. As células que não reconhecem estas moléculas são eliminadas. Na seleção negativa, as células epiteliais tímicas medulares (mTEC) apresentam autoantígenos dos linfócitos T. Se estas reagirem de forma intensa, são destruídas, prevenindo o risco de doenças autoimunes (Sompayrac, 2019).

Os linfócitos B, por sua vez, são igualmente produzidos na medula óssea e aí sujeitos a testes semelhantes. Caso reconheçam antígenos próprios, alteram os seus recetores através de um processo designado por edição do recetor, que permite evitar a ligação a autoantígenos e a consequente entrada na corrente sanguínea e linfa. Contudo, algumas células autorreativas podem escapar ao processo de eliminação. Para minimizar os riscos, existem as células T reguladoras, que inibem a ação de células T defeituosas. Já as células B dependem da ativação pelas células T, pelo que a eliminação eficaz destas últimas inibe também as células B autorreativas (Sompayrac, 2019).

Quando o sistema de controlo falha, pode ocorrer o desenvolvimento de doenças autoimunes, condições nas quais o sistema imunitário ataca células saudáveis do organismo. As AITD constituem algumas das patologias autoimunes mais comuns.

Estima-se que, nos países ocidentais, entre 2-5% da população seja afetada, com uma prevalência mais elevada em mulheres (5-15%) do que em homens (1-5%) (Simmonds et Gough, 2004; Franco et al., 2013). Os mecanismos exatos que desencadeiam as AITD ainda não são completamente compreendidos. Contudo, estudos epidemiológicos sugerem que resultam da interação entre fatores genéticos e ambientais, levando ao comprometimento da tolerância imunológica. Diversos genes estão associados a estas doenças, influenciando processos como a regulação, ativação e apresentação de antígenos pelas células T, conforme apresentado na tabela 1 (Antonelli et al., 2015). Adicionalmente, estima-se que cerca de 20% dos casos de AITD estejam associados a fatores ambientais, como a exposição a radiação, tratamento com iodo radioativo, ou défice de selénio, mineral essencial ao funcionamento da tiroide. Outros fatores apontados incluem níveis excessivos de iodo e stress. O uso de lítio, fármaco utilizado no tratamento da perturbação bipolar, parece estar também associado a um maior risco de desenvolvimento de AITD. As duas formas mais comuns de AITD são a de TH e a DG (Lazarus, 2009; Hiromatsu et al., 2013).

Tabela 1 - Principais genes associados à HT e DG

GENE	FUNÇÃO	AITD	Referência
TSHR	Regula a produção das hormonas tiroideias	GD	(Tomer, 2014)
Tg	Proteína tiroideia essencial, crucial para a síntese das hormonas tiroideias	HT e DG	(Tomer, 2014)
HLA CLASS II	Codifica moléculas do MHC classe II envolvidas na apresentação de antígenos aos linfócitos T	HT e DG	(Frommer & Kahaly, 2021)
PTPN22	Codifica a fosfatase de tirosina linfóide (LYP), uma das principais inibidoras da ativação dos linfócitos T. Atua ao interagir com a proteína Csk, suprimindo a sinalização do recetor de antígeno e ajudando a manter o equilíbrio do sistema imunitário	HT e DG	(Frommer & Kahaly, 2021)
IL2RA	Codifica uma proteína envolvida na regulação da produção e função das Treg, suprimindo linfócitos T autorreativos	HT e DG	(Frommer & Kahaly, 2021)
CTLA4	Codifica um recetor inibitório expresso nos linfócitos T, responsável por regular negativamente a ativação imunitária e por manter a tolerância imunológica	HT e DG	(Frommer & Kahaly, 2021)
CD40	Codifica um recetor envolvido na ativação das células B, promovendo o crescimento, a diferenciação e o desenvolvimento da resposta imunitária	DG	(Frommer et Kahaly, 2021)

2.1. Tiroidite de Hashimoto (TH)

A Tiroidite de Hashimoto, ou tiroidite linfocítica crónica, é a principal causa de hipotireoidismo, nos países desenvolvidos, onde a ingestão de iodo é geralmente adequada. Foi descrita pela primeira vez pelo Dr. Hakaru Hashimoto, em 1912 (Hiromatsu et al., 2013; Kaur et Jialal, 2025). A doença resulta de um ataque autoimune à tireoide, com produção de linfócitos T autorreativos e autoanticorpos dirigidos contra a Tg e contra a TPO, ambas proteínas envolvidas na síntese das hormonas tiroideias (Milo et al., 2023). Estes autoanticorpos são designados por anticorpos anti-Tg e anti-TPO. A destruição progressiva do tecido tireoideu leva à redução da produção hormonal e à consequente ativação do mecanismo de *feedback* negativo (figura 1), com libertação aumentada de TSH pela hipófise. No entanto, como a tireoide já não responde de forma eficaz na produção de hormonas tiroideias, instala-se o hipotireoidismo (Pirahanchi et al., 2023). A doença é mais prevalente nas mulheres (17,5%) do que em homens (6%), com maior incidência entre os 45 e os 55 anos. Está também associada a condições genéticas como a síndrome de Turner e a Trissomia 21 (Hu et al., 2022; Kaur et Jialal, 2025).

A TH tem uma forte componente genética, mas fatores ambientais desempenham igualmente um papel importante. Alguns são comuns a outras AITD, enquanto outros, como o excesso de iodo, parecem ser mais específicos da TH. Os sintomas desta doença podem ser iniciais ou subtis. Um dos primeiros sinais pode ser o aparecimento de bócio, caracterizado por um aumento do volume da tireoide, devido a um processo de inflamação causado pela desregulação das hormonas tiróideas (Cleveland Clinic, 2022). O bócio pode provocar dificuldade em respirar ou engolir. Outros sintomas associados ao hipotireoidismo incluem: sensibilidade ao frio, aumento de peso, cansaço, obstipação, dores musculares e articulares, pele seca, bradicardia e irregularidades menstruais. Em alguns casos, pode afetar a fertilidade ou aumentar o risco de aborto espontâneo (Endocrine Society, 2022; American Thyroid Association, n.d; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021). O diagnóstico baseia-se em ecografias da tireoide, que avaliam a presença de bócio ou nódulos tiroideus, e em análises sanguíneas, que permitem detetar níveis reduzidos de T3 e T4, bem como a presença de anticorpos anti-TPO (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021). O tratamento depende da presença e gravidade do hipotireoidismo. Quando este está presente, recorre-se à terapêutica de substituição hormonal com levotiroxina, forma

sintética da T4, administrada geralmente de forma contínua. Na ausência de hipotireoidismo clínico, pode optar-se apenas por monitorização e controlo dos sintomas (Endocrine Society, 2022; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021).

2.2. Doença de Graves (DG)

A DG foi descrita pela primeira vez em 1834 pelo médico irlandês Robert Graves (Wémeau et al., 2018; Pokhrel e Bhusal, 2023). À semelhança da TH, é mais prevalente em mulheres, com uma incidência 5 a 10 vezes superior à dos homens, sendo geralmente diagnosticada entre os 30 e os 60 anos (Antonelli et al., 2015). A DG resulta da produção de imunoglobulinas estimulantes da tiroide (TSI, do inglês *thyroid-stimulating immunoglobulins*), que se ligam de forma anómala aos recetores da TSH (TSHR) à superfície das células foliculares da tiroide, mimetizando a ação da TSH e promovendo a produção desregulada de T3 e T4. Ao contrário da TSH, que tem uma meia-vida de cerca de 1 hora, as TSI permanecem ativas durante 12 horas, causando hipertireoidismo persistente. Uma vez que os níveis de T3 e T4 se encontram elevados, o mecanismo de *feedback* negativo do organismo falha no restabelecimento do equilíbrio hormonal. Embora o nível excessivo das hormonas diminua a produção de TSH pela hipófise anterior, a produção excessiva de T3 e T4 continua devido à ação persistente das TSI, mesmo na ausência de TSH, mantendo o estado de hipertireoidismo (Hall, 2016). A componente genética tem um papel dominante, sendo responsável por aproximadamente 79% dos casos de DG (Antonelli et al., 2015). Embora a genética tenha um peso considerável, os fatores ambientais como o stress, o tabagismo, o excesso de iodo, o défice de selénio e de vitamina D, têm uma importante contribuição de 21%. A presença de outras AITD pode aumentar o risco de desenvolver DG (Antonelli et al., 2015; Fukao et al., 2020). Os sintomas incluem intolerância ao calor, tremores, insónias, perda de peso, bócio, fadiga, taquicardia, alterações de humor, ansiedade e problemas digestivos. Cerca de um terço dos doentes desenvolve oftalmopatia de Graves, que afeta os tecidos oculares, causando inchaço, fotofobia, desconforto e visão turva. Esta condição pode ocorrer independentemente da função tiroideia. Em casos raros, pode também surgir dermopatia de Graves, com espessamento da pele, geralmente no queixo e parte superior dos pés (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021). A tabela 2 mostra os principais exames médicos utilizados no diagnóstico da DG.

Tabela 2 - Principais exames utilizados no diagnóstico da doença de Graves

EXAME MÉDICO	OBJETIVO
ECOGRAFIA DA TIROIDE	Avalia o aumento glandular e o aumento da vascularização
ANÁLISES AO SANGUE	Mostram o TSH reduzido e T3/T4 elevados (Endocrine Society, 2022);
ANTICORPOS PARA O RECEPTOR DA HORMONA ESTIMULANTE DA TIROIDE (TRAB)	Deteção de anticorpos contra o receptor da TSH (Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, n.d.)
CAPTAÇÃO DE IODO RADIOATIVO	Mede a atividade da tireoide (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2021)

O tratamento inicial da DG envolve a terapia com fármacos antitiroideos (ATD), como o Metimazol e o Propiltiouracilo, sendo o metimazol a primeira escolha (Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, n.d.). Estes fármacos interrompem a produção das hormonas tiroideias ao bloquear a captação de iodo pelas células da tireoide. Em Portugal, o tratamento dura entre 12-18 meses (American Thyroid Association, 2017; Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, n.d.). Quando os ATD não são eficazes ou são mal tolerados, pode recorrer-se a iodo radioativo (^{131}I), administrado por via oral para destruir gradualmente as células da tireoide. Este método não é recomendado para grávidas ou mulheres a amamentar e pode causar hipotireoidismo em 5-50% dos casos. Em situações específicas, como doentes que apresentam bólios grandes, nódulos tiroideos, níveis elevados de TRAb, ou quando os ATD e a terapêutica com iodo radioativo não são uma opção viável, pode ser necessária uma intervenção cirúrgica para remoção parcial ou total da tireoide, o que resulta em hipotireoidismo, seguida de terapêutica de substituição hormonal vitalícia (Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, n.d.; Pokhrel et Bhusal, 2023). Por fim, os bloqueadores beta são frequentemente utilizados para alívio sintomático (Endocrine Society, 2022).

3. NUTRIENTES E A TIROIDE

3.1. Iodo

O iodo (I) é um dos minerais mais importantes para o correto funcionamento da tiroide. Está presente sobretudo em alimentos como peixe, algas marinhas, sal iodado e produtos lácteos, como o leite. Tanto a deficiência como o excesso de iodo podem ter consequências graves para o organismo, podendo causar irregularidades no desenvolvimento, alterações da função tiroideia (como hipo ou hipertiroidismo), ou afetar outros órgãos, nomeadamente o cérebro (Calcaterra et al., 2022). A tiroide produz diariamente cerca de 80 µg de T4, utilizando 52 µg de iodo para essa síntese. A ingestão ideal de iodo em adultos deve situar-se entre 100-150 µg por dia, através da alimentação e/ou suplementação (Bürgi, 2010). De acordo com a autoridade europeia para a segurança alimentar (EFSA), as crianças necessitam de cerca de 70 µg/dia de iodo, aumentando progressivamente até 150 µg/dia na idade adulta. Mulheres grávidas ou a amamentar são aconselhadas a consumir 200-250 µg/dia (Guastamacchia et al., 2015).

Na União Europeia, o nível máximo de ingestão tolerável de iodo é estabelecido em 600 µg diários, pois valores superiores podem ter efeitos adversos. Nos Estados Unidos, o limite é definido em 1100 µg/dia, refletindo a ideia de que a maioria dos indivíduos consegue tolerar quantidades superiores (Bürgi, 2010). Comer peixe uma vez por dia não é, por norma, suficiente para satisfazer as necessidades diárias (Calcaterra et al., 2022). A tolerância ao iodo varia entre populações. Em comunidades com elevada ingestão de algas, como no Japão, a ingestão pode atingir até 5000 µg/dia (Bürgi, 2010).

Uma vez ingerido, o iodo é convertido em iodeto, é absorvido no intestino delgado, circulando depois na corrente sanguínea até à glândula tiroide. O iodeto é posteriormente incorporado nas células foliculares da tiroide estimuladas pela TSH, como referido anteriormente (Shulhai et al., 2024; Calcaterra et al., 2022; Triggiani et al., 2009).

Para avaliar o estado nutricional de iodo nas populações, utilizam-se três métodos principais, que se complementam: o iodo urinário, que reflete a ingestão recente; a tiroglobulina, que fornece e avalia o estado das últimas semanas ou meses; e as taxas de bócio, que traduzem a exposição crónica ao longo do tempo (Imam et Ahmad, 2016).

Excesso do iodo

Embora essencial, o consumo excessivo de iodo pode ser prejudicial. A maioria das pessoas tolera bem valores elevados de iodo, variando a resposta ao nível deste elemento de indivíduo para indivíduo (Triggiani et al., 2009). Em países com elevado consumo de algas, como o Japão, o consumo pode atingir os 1000 µg por dia sem provocar efeitos adversos. Contudo, as crianças são mais sensíveis, podendo desenvolver bócio com ingestões superiores a 500 µg/dia (Imam et Ahmad, 2016).

A disfunção tiroideia por excesso de iodo ocorre sobretudo em indivíduos com doenças tiroideias pré-existentes, mas pode também surgir em pessoas com tiroide normal (Leung et Braverman, 2012). Entre as doenças mais afetadas encontra-se a TH, cuja inflamação pode ser agravada pelo stress oxidativo associado ao excesso de iodo (Hu et Rayman, 2017). De facto, a síntese das hormonas tiroideias inclui a organificação do iodo, um passo que envolve a oxidação do iodeto pela TPO, na presença de peróxido de hidrogénio gerado por uma NADPH oxidase específica da tiroide. Um quadro de excesso de iodo induz a sobreprodução de peróxido de hidrogénio. Se a produção de peróxido de hidrogénio estiver aumentada e/ou mal controlada, acumula-se nos folículos da tiroide e fica disponível para reagir e gerar outros ROS mais nefastos, como o radical hidroxilo, uma espécie altamente mutagénica. A produção anormal e não controlada de ROS, espécies altamente reativas, provoca danos oxidativos na estrutura das células, designado de stress oxidativo (Karbownik-Lewńska et al., 2022).

Existem dois mecanismos principais envolvidos na disfunção tiroideia na presença de iodo excessivo: o efeito de Wolff–Chaikoff e o efeito de Jod-Basedow. O efeito de Wolff–Chaikoff corresponde a uma resposta protetora da tiroide que, perante uma situação de elevada concentração de iodo, inibe temporariamente a produção hormonal, através da redução da atividade da enzima TPO e da incorporação do iodo na Tg (Sohn et al., 2024). Esta inibição temporária, que geralmente dura alguns dias, é seguida por um mecanismo de adaptação, que permite o restabelecimento da função tiroideia normal em indivíduos com uma glândula saudável (Shulhai et al., 2024; Sohn et al., 2024; Leung et Braverman, 2012). Contudo, em indivíduos geneticamente predispostos à TH ou com AITD diagnosticada, este mecanismo de adaptação pode não ocorrer, resultando em hipotireoidismo autoimune induzido por iodo (Imam et Ahmad, 2016; Shulhai et al., 2024).

O fenómeno de Jod-Basedow, por outro lado, caracteriza-se por uma produção excessiva de T3 e T4 em resposta a uma ingestão elevada de iodo. Este comprometimento do controlo autorregulador da tiroide está associado a bócio multinodular tóxico e à DG, podendo atuar como mecanismo desencadeante do hipertireoidismo autoimune característico desta patologia, sobretudo em indivíduos provenientes de regiões anteriormente deficientes em iodo, (Calcaterra et al., 2022; Sohn et al., 2024; Leung et Braverman, 2012; Imam et Ahmad, 2016).

Embora mais estudos sejam necessários, existe evidência de que o excesso de iodo pode aumentar o risco de cancro da tiroide, ao induzir danos oxidativos no DNA (Calcaterra et al., 2022).

Défice do iodo

A deficiência de iodo continua a ser um problema de saúde pública em diversas regiões, com impacto direto na função tiroideia e no desenvolvimento neurológico, sobretudo durante a gravidez e a infância (Shulhai et al., 2024). Esta deficiência está igualmente associada ao desenvolvimento de AITD, pois altera o ambiente redox da tiroide e compromete os mecanismos de tolerância imunológica (Zhou et al., 2022).

Iodo e o sistema imunitário

Para além da sua função essencial na síntese hormonal, o iodo desempenha um papel importante na modulação imunológica da tiroide. Estudos clínicos demonstraram que tanto a deficiência como o excesso de iodo podem atuar como fatores desencadeantes imunológicos para o desenvolvimento de doenças autoimunes da tiroide, em especial a TH e a DG (Zhou et al., 2022; Hu et Rayman, 2017).

A deficiência de iodo tem sido associada à formação de nódulos e à indução de stress oxidativo, o que pode favorecer mutações celulares e exposição de antígenos tiroideus. Em condições fisiológicas normais, o iodo atua como antioxidante, regulando a produção de H₂O₂. Contudo, o excesso de iodo, aumenta a necessidade de H₂O₂, promovendo a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS), o que agrava o stress oxidativo nos folículos tiroideus e pode levar a danos no DNA (Zhou et al., 2022; Bürgi, 2010; Hu et Rayman, 2017). Esses danos podem desencadear respostas autoimunes, especialmente em indivíduos geneticamente predispostos. A TH surge frequentemente

associada à falha do mecanismo de adaptação ao efeito Wolff–Chaikoff, enquanto a DG pode ser precipitada pelo fenómeno de Jod-Basedow, ambos influenciados por níveis excessivos de iodo (Hu et Rayman, 2017; Imam et Ahmad, 2016).

O iodo desempenha, portanto, um papel duplo na saúde da tireoide: é essencial para a síntese hormonal, mas tanto a sua deficiência como o seu excesso podem funcionar como fatores desencadeantes do desenvolvimento de doenças autoimunes da tireoide, nomeadamente a TH e a DG. Estes mecanismos envolvem desequilíbrios no stress oxidativo, alterações na organificação do iodo e falhas na tolerância imunológica. A evidência científica atual reforça, assim, a importância de manter uma ingestão adequada e monitorizada de iodo, especialmente em grupos de risco.

Papel do Iodo nas doenças autoimunes da tireoide

O iodo é um micronutriente essencial à síntese das hormonas tireoideias T3 e T4, sendo, por isso, indispensável ao funcionamento adequado da tireoide. Contudo, a sua ingestão deve ser cuidadosamente equilibrada, pois tanto a ingestão deficiente como em excesso estão associados a disfunções da glândula e da resposta imunitária.

Estudos do projeto DanThyr, na Dinamarca, demonstraram que variações na ingestão de iodo ao longo do tempo provocaram alterações significativas nos níveis séricos de TSH em diferentes regiões do país, mesmo após mais de uma década de seguimento, evidenciando o impacto do iodo na função tireoideia a longo prazo. Em zonas com défice, a normalização da ingestão de iodo demonstrou ser essencial para reduzir a probabilidade de recaída, reforçando a importância de uma abordagem terapêutica personalizada, ajustada ao estado nutricional e à geografia do paciente (Møllehave et al., 2024).

Num estudo conduzido por Kahaly et al. (1998), verificou-se que a suplementação com iodo em doentes com bócio endémico levou, ao fim de seis meses, a um aumento dos títulos de autoanticorpos em cerca de 19% dos casos. No entanto, após a interrupção da suplementação, esses valores diminuíram progressivamente, normalizando em aproximadamente dois terços dos doentes durante o seguimento (Anaya et al., 2013).

O programa de iodização universal do sal (CUSI), implementado na China em 1996, constituiu um marco importante na saúde pública. Nos primeiros anos pós-implementação do programa, observou-se primeiro um consumo excessivo de iodo, o qual foi sendo progressivamente ajustado para níveis mais adequados. Paralelamente,

registrou-se uma redução significativa na prevalência da DG: com valores de 1,25% no quarto ano após o CUSI, reduziu para 0,61% no nono ano e para 0,53% em estudos mais recentes (Huang et al., 2023). Estes dados mostram o impacto da iodização controlada na modulação da autoimunidade tiroideia.

No quadro oposto, a ingestão excessiva de iodo pode igualmente desregular a função tiroideia e ativar mecanismos pró-inflamatórios. Estudos populacionais realizados na China revelaram que o consumo elevado de iodo está associado a um aumento da prevalência de TH, hipertiroidismo e bócio nodular, reforçando a necessidade de um controlo rigoroso da ingestão (Liontiris et Mazokopakis, 2017). Estudos mais recentes indicam que a eficácia do tratamento com ATD na DG pode depender do estado nutricional e ambiental em iodo. Em regiões com elevada ingestão, a restrição de iodo não se traduziu numa maior taxa de remissão e poderá, inclusive, aumentar o risco de recorrência, como sugerido por Huang et al. (2023), que reportaram uma taxa de recorrência de 45,5% nos doentes sob restrição de iodo, comparativamente a 35,5% nos doentes com suplementação.

O excesso de iodo pode ainda comprometer o equilíbrio imunológico, promovendo o aumento de linfócitos Th17 e a redução de Treg, favorecendo um ambiente pró-inflamatório. Assim, tanto a carência como o excesso deste micronutriente podem perturbar a homeostase tiroideia, numa relação em “U”. Apesar disso, a ingestão de iodo não parece, por si só, aumentar diretamente o risco de desenvolvimento da doença de Graves (Wémeau et al., 2018).

Em suma, o iodo é um elemento indispensável à síntese hormonal e ao funcionamento da tiroide. No entanto, a sua ação no contexto das AITD depende de múltiplos fatores, como o nível de ingestão populacional, o estado nutricional individual e o contexto geográfico. Embora os programas de iodização universal designadamente de sal tenham representado um avanço notável no controlo dos distúrbios por deficiência, a suplementação deve ser utilizada com cautela. É essencial garantir um equilíbrio adequado, evitando tanto o défice como o excesso. Mais estudos são necessários para clarificar o papel do iodo na progressão, prevenção e tratamento das AITD, permitindo assim sustentar recomendações clínicas individualizadas.

3.2. Ferro

O ferro (Fe) é um elemento essencial para a saúde e para o desenvolvimento humano, estando envolvido em diversos processos fisiológicos fundamentais, como o transporte de oxigénio, o suporte ao sistema imunitário, a produção de ATP e a síntese de hormonas. Este é obtido exclusivamente através da dieta ou de suplementos (Moustarah et Daley, 2024).

O organismo humano adulto contém cerca de 4 g de ferro, maioritariamente associado ao transporte de oxigénio (~67%) dos pulmões para os tecidos na hemoglobina ou para os músculos na mioglobina. O ferro restante (~31%) encontra-se principalmente armazenado no fígado, baço e medula óssea, sob a forma de ferritina ou hemossiderina, que constituem reservas mobilizáveis em situações de necessidade ou de ingestão inadequada (Direção-Geral da Saúde, 2020). Apenas uma pequena quantidade de ferro (~1%) encontra-se em trânsito na corrente sanguínea, transportado por uma proteína específica de nome transferrina. Uma fração igualmente reduzida de ferro integra cofatores proteicos, com funções importantes como a respiração mitocondrial e síntese de DNA, por exemplo a ribonuclease redutase e a citocromo *c* oxidase, ou envolvidas em processos de oxirredução ou no transporte de eletrões, como a TPO e os citocromos, fundamentais para a síntese hormonal e para a respiração celular (Köhrle, 2023; Moustarah et Daley, 2024; Shulhai et al., 2024; Chifman et al., 2014).

A ingestão diária recomendada de ferro depende do sexo, idade e estado. Em crianças dos 7 aos 11 meses de idade recomenda-se 11 mg/dia, descendo para 7 mg entre os 1 e os 3 anos, e subindo novamente para 10 mg entre os 4 e os 8 anos. A partir dos 9 anos, a necessidade estabiliza em 8 mg/dia até à adolescência, altura em que diverge consoante o sexo: nos homens adultos, recomenda-se 8-10 mg/dia, enquanto nas mulheres em idade fértil o valor recomendado é de 15-18 mg/dia, devido às perdas menstruais. Durante a gravidez, a recomendação atinge 27 mg/dia, devido às exigências do crescimento fetal (National Institutes of Health, 2024). Assim, mulheres e crianças constituem os grupos mais vulneráveis à deficiência de ferro, sendo a anemia ferropriva particularmente prevalente nestas populações (World Health Organization, 2025).

O ferro está presente nos alimentos sob duas formas principais: ferro hémico (presente em carnes vermelhas, aves e peixes) e ferro não hémico (presente em leguminosas, cereais integrais e vegetais de folha verde). Ambas as formas são principalmente absorvidas no duodeno. O ferro hémico, devido à sua estrutura que

consiste no ião metálico ligado a um grupo de protoporfirina IX, é absorvido de forma mais eficiente do que o ferro não hémico, atravessando a membrana intestinal através da proteína transportadora de grupos hemo do tipo 1 (HCP1, do inglês *heme carrier protein 1*). A absorção do ferro não hémico, de biodisponibilidade consideravelmente inferior (NIH ODS, 2024), apresenta uma dependência de fatores como o ácido ascórbico, os fitatos, os polifenóis e o cálcio (Hurrell et Egli, 2010). O ferro não hémico encontra-se na forma férrica a valores de pH neutros a básicos e é reduzido a forma ferrosa por uma redutase férrica à superfície do enterócito antes de ser absorvido por transportadores de metais divalentes do tipo 1 (DMT1), adjacentes à enzima. No interior dos enterócitos, o ferro pode ser armazenado na ferritina para armazenamento, ou exportado para o sangue através da ferroportina, a única proteína conhecida que transporta ferro para o sangue. Uma vez na corrente sanguínea, o ferro é novamente oxidado a Fe^{3+} , uma forma pouco solúvel e com elevada afinidade para a proteína transferrina, responsável pelo transporte deste elemento no plasma e pela sua distribuição pelos vários tecidos, incluindo a medula óssea onde é essencial para a síntese de hemoglobina (Chifman et al., 2014). A principal fonte de ferro do organismo provém da reciclagem de eritrócitos envelhecidos realizada por macrófagos no baço.

O ferro circula ligado à transferrina e é captado pelas células através do recetor da transferrina (TfR1). O fígado é o principal reservatório de ferro, armazenando-o maioritariamente na ferritina. Em situações de sobrecarga, órgãos como o coração e o pâncreas, também podem acumular ferro. O mecanismo de excreção de ferro no organismo ocorre essencialmente através de pequenas perdas fisiológicas. Em média, perdem-se diariamente 1-2 mg de ferro, através da descamação das células epiteliais da pele e do intestino, da menstruação, de pequenas perdas de sangue e da transpiração. Para compensar esta perda, o organismo absorve aproximadamente a mesma quantidade proveniente da dieta (Chifman et al., 2014; Ems et al., 2023). A homeostase é regulada pela hormona hepcidina, produzida no fígado, que controla a atividade da ferroportina. Os seus níveis aumentam na presença de inflamação ou sobrecarga de ferro, e diminuem na deficiência, ajustando assim a absorção intestinal e a libertação para o plasma (Chifman et al., 2014; Kowdley et al., 2021).

Défice de Ferro

A deficiência de ferro, anemia ferropriva, continua a ser a carência nutricional mais comum a nível mundial, afetando 1-2 mil milhões de pessoas com anemia ferropriva (Pasricha et al., 2021). A deficiência de ferro evolui em três fases: esgotamento progressivo das reservas, redução da produção de eritrócitos e, por fim, instalação de anemia (NIH ODS, 2024). A tabela 3 sumariza as causas principais do défice de ferro.

Tabela 3 - Principais causas da deficiência de ferro (Adaptado de Pasricha et al., 2021)

CAUSAS PRINCIPAIS	EXEMPLO
Ingestão inadequada de ferro	Vegetarianismo, dietas restritivas
Malabsorção intestinal	Doença celíaca, obesidade, gastrite atrófica
Aumento das necessidades	Primeira infância, adolescência, gravidez
Perdas excessivas	Menorragias, hemorragias digestivas, doenças inflamatórias intestinais, entre outras

A deficiência de ferro pode ser encontrada em dois níveis, absoluta ou funcional. A deficiência absoluta caracteriza-se por uma depleção das reservas de ferro, com valores de ferritina $\leq 30\mu\text{g/L}$ e de saturação da transferrina $<20\%$. Esta condição é mais frequente em situações de ingestão alimentar inadequada ou de perdas sanguíneas crónicas, observando-se com maior incidência em mulheres com menorragias, em grávidas e em doentes com hemorragias gastrointestinais. Nestes casos, a síntese de hepcidina encontra-se reduzida, aumentando a absorção intestinal de ferro e favorecendo a exportação deste através da ferroportina em macrófagos e hepatócitos. O diagnóstico é sustentado pela deteção de anemia ferropriva, definida por valores de hemoglobina inferiores a 13 g/dL nos homens, 12 g/dL nas mulheres e 11 g/dL nas grávidas. O tratamento inclui o aumento da ingestão de alimentos ricos em ferro hémico, bem como suplementação oral ou intravenosa (Jung et al., 2024; Pasricha et al., 2021).

Na deficiência funcional de ferro, as reservas estão presentes, mas este elemento encontra-se inacessível devido à inflamação crónica com aumento da hepcidina, como ocorre em doenças autoimunes, insuficiência cardíaca, doença renal crónica, obesidade, entre outras (Gierach et al., 2024). Nestes casos, as citocinas inflamatórias estimulam a produção de hepcidina, que promove a degradação da ferroportina, reduzindo a absorção

intestinal e a liberação de ferro dos macrófagos, o que leva, em última instância, à diminuição da disponibilidade de ferro no plasma.

Tabela 4 - Critérios laboratoriais para o diagnóstico de deficiência funcional de ferro em diferentes patologias (adaptado de Jung et al., 2024; Pasricha et al., 2021)

PATOLOGIA	FERRITINA (µg/L)	SATURACAO DA TRANSFERIRINA (TSAT)
Geral	<100 µg/L	<20%
Insuficiência cardíaca	<100 – 300 µg/L	<20%
Doença renal crônica	≤500 µg/L	≤30%.

O tratamento recomendado é a terapêutica com ferro por via intravenosa, isoladamente ou em associação com agentes estimuladores da eritropoiese (Jung et al., 2024; Pasricha et al., 2021).

Distinguir os tipos de deficiência de ferro é particularmente relevante em doenças como a TH, nas quais a inflamação crônica pode causar deficiência funcional, dificultando o acesso às reservas e comprometendo o metabolismo tiroideu (Gierach et al., 2024). A carência de ferro associa-se a fadiga, fraqueza, palidez, tonturas, défices cognitivos, imunológicos e atraso psicomotor em crianças, podendo deixar sequelas a longo prazo (NIH ODS, 2024).

Excesso de Ferro

O equilíbrio do ferro no organismo depende exclusivamente da absorção intestinal e da reciclagem, uma vez que não existem mecanismos fisiológicos ativos de excreção. Quando esses processos falham ou são ultrapassados por ingestão excessiva, transfusões sanguíneas repetidas, ou distúrbios genéticos (ex: hemocromatose hereditária), pode ocorrer sobrecarga de ferro. Nestas situações, a concentração plasmática de ferro pode exceder a capacidade de ligação da transferrina, originando ferro não ligado a esta proteína, que passa a acumular-se nos tecidos (Chifman et al., 2014; Ganz et Nemeth, 2012). Para efeitos de diagnóstico, os níveis de TSAT superiores a 45% são indicativos de sobrecarga de ferro e quando ultrapassam 60–70%, existe risco de formação de ferro não ligado à transferrina (NTBI). Este é particularmente problemático devido à presença da fração de ferro plasmático lábil (LPI, do inglês *labile plasma iron*), altamente reativa

e rapidamente captada pelos tecidos, contribuindo para a toxicidade sistêmica (Gattermann et al., 2021). A acumulação de ferro promove a formação de ROS, levando a lesão celular e tecidual, e consequente morte celular. A toxicidade manifesta-se principalmente no fígado, coração, glândulas endócrinas e/ou pâncreas.

A homeostase do ferro é regulada pelo eixo hepcidina-ferroportina. A hepcidina, sintetizada no fígado, promove a degradação da ferroportina, regulando a exportação de ferro a partir dos enterócitos, hepatócitos e macrófagos. Quando ocorrem alterações neste eixo verifica-se uma absorção intestinal aumentada e uma libertação excessiva de ferro para o plasma, resultando em sobrecarga crónica da transferrina (Chifman et al., 2014; Ganz et Nemeth, 2012).

O excesso de ferro pode ser classificado como hereditário ou adquirido. A forma hereditária mais comum é a hemocromatose hereditária, frequentemente causada por mutações no gene *HFE*, enquanto entre as formas adquiridas destaca-se a sobrecarga transfusional, observada em doentes politransfundidos com anemias crónicas, como talassemia ou anemia aplástica, visto que cada unidade de sangue contém cerca de 200 a 250 mg de ferro, um valor muito superior à absorção diária fisiológica. (Chifman et al., 2014; Baddam et Chen, 2025).

O diagnóstico baseia-se na avaliação da TSAT e da ferritina sérica, sugerindo-se sobrecarga quando a TSAT é superior a 45% e os valores de ferritina excedem 200 µg/L nas mulheres e 300 µg/L nos homens. Em casos selecionados, podem ser realizados exames complementares, como a ressonância magnética para quantificação do ferro hepático e cardíaco, ou testes genéticos para confirmação de hemocromatose hereditária (Baddam et Chen, 2025).

O excesso de ferro pode provocar efeitos gastrointestinais, incluindo dor abdominal, obstipação, náuseas, vómitos e diarreia. A ingestão de doses superiores a 20 mg/kg de ferro elementar pode causar sintomas gastrointestinais graves, enquanto quantidades acima de 60 mg/kg podem ser potencialmente fatais, sobretudo em crianças. O *Food and Nutrition Board* (FNB) estabeleceu como ingestão máxima tolerável para adultos o valor de 45 mg/dia, sendo que consumos acima deste limite aumentam significativamente o risco de efeitos adversos (NIH ODS, 2024).

Importa salientar que a sobrecarga de ferro pode originar complicações a longo prazo, incluindo cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, arritmias e insuficiência cardíaca. Do ponto de vista endócrino, as glândulas como a tireoide e o pâncreas são particularmente sensíveis à sobrecarga de ferro. Esta acumulação pode comprometer a

sua função e favorecer o desenvolvimento de alterações metabólicas, incluindo hipotireoidismo e *diabetes mellitus* (Gattermann et al., 2021).

A terapêutica de primeira linha na sobrecarga crônica de ferro, sobretudo na hemocromatose hereditária, é a flebotomia terapêutica. Em doentes nos quais esta abordagem não é adequada, como nos casos de anemia ou baixos níveis de hemoglobina, recorre-se a terapêutica quelante utilizando deferoxamina, por via subcutânea ou intravenosa, ou agentes orais como o deferassirox e a deferiprona. Nos casos de toxicidade aguda, geralmente decorrentes da ingestão accidental de grandes quantidades de ferro, o tratamento depende da gravidade. Quando o ferro sérico excede 500 µg/dL, acompanhado de choque ou disfunção orgânica, está indicada a administração intravenosa de deferoxamina. Em determinadas situações pode ainda ser necessária a irrigação intestinal total para remoção dos comprimidos não absorvidos (Baddam et Chen, 2025).

Ferro e o sistema imunitário

O ferro desempenha um papel central na regulação imunitária e na função tiroideia. A enzima TPO, essencial na síntese hormonal da tiroide, depende diretamente da disponibilidade de ferro. Estudos recentes mostraram que estados de deficiência reduzem a atividade da TPO, comprometendo a produção de T4 e T3. Além disso, o ferro participa na atividade da 5'-desiodase, que converte T4 em T3, estando este processo igualmente diminuído em carência de ferro (Szklarz et al., 2022).

A deficiência de ferro está associada ao hipotireoidismo subclínico, sobretudo em mulheres com TH, devido à redução simultânea da atividade da TPO e da conversão periférica de T4 (Gierach et al., 2024). Nestes casos, a suplementação de ferro demonstrou melhorar significativamente os níveis hormonais, especialmente em crianças e mulheres anémicas. Em situações de sobrecarga de ferro, como em doentes submetidos a transfusões múltiplas, pode igualmente ocorrer hipotireoidismo subclínico (Köhrle, 2023).

O excesso de ferro pode induzir stress oxidativo e comprometer o eixo hipotálamo-hipófise-tiroide, contribuindo para disfunção imunitária e hormonal. Em indivíduos com AITD, este desequilíbrio pode agravar o quadro inflamatório (Köhrle, 2023).

Podemos então concluir que tanto a deficiência como o excesso de ferro podem alterar a função tiroideia e favorecer um ambiente pró-inflamatório, propício ao desenvolvimento ou agravamento de AITD, em especial a TH (Szklarz et al., 2022; Gierach et al., 2024).

Papel do ferro nas doenças autoimunes da tireoide

O ferro é um micronutriente essencial, envolvido no transporte de oxigênio, no suporte à função imunitária, na produção de ATP e na síntese hormonal. Evidências sugerem que o ferro desempenhe um papel duplo, essencial para a função tireoideia e igualmente relevante na regulação da inflamação e da resposta imunitária.

Estudos indicam que a suplementação de ferro, sobretudo quando combinada com levotiroxina, pode melhorar a resposta terapêutica em doentes com hipotireoidismo subclínico, em comparação com a monoterapia com levotiroxina ou com a suplementação isolada do elemento (Ravanbod et al., 2013; Cinemre et al., 2009). A relevância clínica do ferro é ainda mais evidente durante a gravidez, período em que as necessidades aumentam significativamente devido ao crescimento fetal, ao desenvolvimento placentário e à expansão da massa eritrocitária (Bothwell, 2000). As grávidas constituem, por isso, um grupo particularmente vulnerável à deficiência de ferro, condição associada a um maior risco de disfunção tireoideia. A literatura estima que o hipotireoidismo subclínico afete entre 4% e 17% das gestantes, com impacto potencial no desenvolvimento neurológico fetal (Prezioso et al., 2018).

No contexto da tireoidite de Hashimoto, a inflamação crónica associada à doença pode induzir uma deficiência funcional de ferro, comprometendo a sua biodisponibilidade e prejudicando a função tireoideia (Gierach et al., 2024). Neste sentido, Wang e colaboradores (2022), num estudo conduzido em mulheres grávidas chinesas com deficiência de ferro ou anemia ferropénica, observaram uma diminuição significativa dos níveis séricos de FT3 e FT4 fração biologicamente ativa da T3 e T4, respetivamente nestes grupos, mais acentuada nas mulheres anémicas, em comparação com o grupo controlo. Paralelamente, registaram-se níveis significativamente mais elevados de TSH nas grávidas com défice de ferro ou anemia, reforçando a associação entre o estado do ferro e a função tireoideia durante a gestação. Importa também referir que o excesso de ferro pode desencadear alterações metabólicas, incluindo hipotireoidismo e diabetes mellitus (Wang et al., 2022; Gattermann et al., 2021).

Em resumo, tanto a deficiência como o excesso de ferro estão associados a perturbações metabólicas e tireoideias, sendo esta relação especialmente crítica durante a gravidez, como referido. Apesar dos dados promissores, a evidência continua limitada, sendo necessários estudos prospetivos e ensaios clínicos controlados que clarifiquem a eficácia e segurança da suplementação com ferro — isoladamente ou em associação com

levotiroxina — no contexto das AITD, particularmente em populações vulneráveis, como as grávidas.

3.3. Vitamina D

O organismo humano obtém vitamina D quer através da síntese cutânea induzida por radiação ultravioleta B (UVB) sobre o 7-desidrocolesterol, embora também possa ser adquirida pela dieta ou por suplementação. Em qualquer dos casos, o secosteroide lipossolúvel que se obtém corresponde a uma forma inativa da vitamina D, designada de vitamina D₃ ou colecalciferol. A vitamina D pode ainda ser obtida por ingestão noutra forma, igualmente inativa, designada de vitamina D₂ ou ergocalciferol, de origem vegetal e sintetizada em fungos e plantas (Chau et Kumar, 2012; Delrue et Speeckaert, 2023).

A vitamina D₃ produzida na pele ou obtida na dieta sofre uma primeira reação de hidroxilação no fígado, formando 25-hidroxivitamina D₃ ou calcidiol, um marcador circulante da vitamina D no organismo. Nos rins, ocorre uma segunda hidroxilação que converte o calcidiol em calcitriol, a forma da vitamina D₃ biologicamente ativa e que participa da regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo, promove a mineralização óssea e previne a hipocalcemia. Em paralelo, esta forma participa na diferenciação celular, na função neuromuscular e na modulação imunitária, através da sua ligação ao recetor de vitamina D (VDR, do inglês *vitamin D receptor*), expresso em diversos tecidos. O VDR, ao formar um heterodímero com o recetor do retinoide X (RXR, do inglês *retinoid X receptor*), transloca-se para o núcleo celular, onde se liga aos elementos de resposta à vitamina D (VDRE), regulando a expressão de centenas de genes (Delrue et Speeckaert, 2023; NIH ODS, 2025; Chau et Kumar, 2012; Babić Leko et al., 2023).

O ergocalciferol (vitamina D₂) é igualmente ativado por duas reações de hidroxilação, a primeira no fígado da qual resulta 25-hidroxi-ergocalciferol ou calcidiol de D₂, a segunda nos rins que produz 1,25-di-hidroxi-ergocalciferol ou calcitriol de D₂. Este calcitriol proveniente do ergocalciferol exerce funções biológicas semelhantes às do calcitriol derivado do colecalciferol.

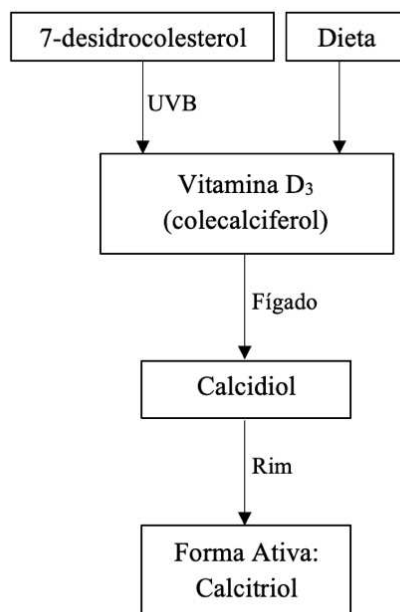


Figura 3 - Síntese e ativação da vitamina D₃. Para mais informações, consulte o texto.

As principais fontes alimentares de vitamina D incluem peixes gordos, fígado, gema de ovo, e alguns tipos de queijo. Além disso, produtos fortificados, como leite e cereais contribuem para a sua ingestão. No entanto, a alimentação raramente garante níveis suficientes, sobretudo em populações com reduzida exposição solar. As recomendações diárias para a ingestão de vitamina D estão sumariadas na tabela 5. A síntese cutânea é influenciada por fatores como idade, pigmentação da pele, uso de protetor solar, vestuário, hábitos culturais e latitude geográfica. Nesses casos, pode ser necessário recorrer à suplementação, cuja dose pode atingir até 4000 UI/dia para manter concentrações séricas adequadas de 25-hidroxivitamina D (~80 nmol/L) (Heaney, 2006; NIH ODS, 2025). A medição sérica do calcidiol permite avaliar os níveis de vitamina D no organismo e classificar a sua disponibilidade (tabela 6).

Tabela 5 - As recomendações diárias de ingestão de vitamina D variam com a idade segundo (adaptado de NIH ODS, 2022)

FAIXA ETÁRIA	INGESTÃO DIÁRIA RECOMENDADA	EQUIVALÊNCIA
Até 12 meses	10 µg/dia	400 UI/dia
1-70 anos	15 µg/dia	600 UI/dia
≥71 anos	20 µg/dia	800 UI/dia

oTabela 6 - Interpretação dos níveis séricos de calcidiol (segundo NIH ODS, 2022)

CLASSIFICAÇÃO	CONCENTRAÇÃO	CONCENTRAÇÃO
Deficiência	< 30 nmol/L	<12 ng/mL
Níveis adequados	≥50 nmol/L	≥20 ng/mL
Risco de toxicidade	> 125 nmol/L	>50 ng/mL

Déficite de Vitamina D

A carência em vitamina D é um problema de saúde pública global, afetando cerca de mil milhões de pessoas independentemente da idade ou etnia (Palacios et Gonzalez, 2014). As causas mais frequentes incluem: baixa exposição solar, ingestão alimentar insuficiente, síndromes de malabsorção (ex.: doença celíaca, doença inflamatória intestinal), doenças hepáticas e renais crônicas, hipoparatiroidismo, uso de fármacos indutores enzimáticos (fenobarbital, carbamazepina ou rifampicina) e formas hereditárias de resistência à vitamina D que podem comprometer a ação desta hormona a nível tecidual (Czernichow et al., 2010; Kaur et al., 2025).

A deficiência de vitamina D compromete a absorção intestinal de cálcio e fósforo, levando à hipocalcemia, que estimula de forma compensatória a secreção de paratormona (PTH), e subsequente hiperparatiroidismo secundário, o qual promove a reabsorção óssea e aumenta o risco de osteopenia, osteoporose e fraturas. Paralelamente, a carência de vitamina D compromete a atividade da 1α -hidroxilase renal, necessária para a formação da sua forma ativa calcitriol, prejudicando a regulação da proliferação e diferenciação celular, da resposta imunitária, da reparação do DNA e da secreção de insulina (Vieira et al., 2020; Delrue et Speeckaert, 2023).

Os sintomas podem ser ligeiros ou ausentes, mas casos graves podem provocar dor óssea, fraqueza muscular, mialgias, fadiga, alterações neurológicas (cefaleias, vertigens, convulsões) e atraso do desenvolvimento motor em crianças (Kaur et al., 2025; Zhang et al., 2020). A terapêutica da deficiência em vitamina D depende da gravidade do défice, sendo o colecalciferol (vitamina D₃) preferido em relação ao ergocalciferol (vitamina D₂), pela sua maior eficácia na elevação dos níveis séricos de calcidiol. As doses recomendadas de vitamina D dependem da circunstância do défice e estão resumidas na tabela 7.

Tabela 7 - Doses recomendadas de vitamina D segundo Kaur et al., 2025

SITUAÇÃO	DOSE RECOMENDADA
Prevenção (adultos até 65 anos)	400–800 UI/dia
Prevenção (> 65 anos)	800–1000 UI/dia
Tratamento	6000 UI/dia ou 25.000–50.000 UI/semana por 8 semanas, seguido de manutenção com 1000–2000 UI/dia
Casos de malabsorção ou obesidade	iniciar com até 10.000 UI/dia
Lactentes	400 UI/dia
Crianças	2000 UI/dia ou 50.000 UI/semana por 6 semanas, seguido de manutenção com 1000 UI/dia

Excesso de Vitamina D

A toxicidade da vitamina D ocorre quase exclusivamente por suplementação excessiva. A produção cutânea não conduz a níveis tóxicos, devido à sua autorregulação. Concentrações superiores a 375 nmol/L (150 ng/mL) podem provocar sintomas de hipercalcemia: náuseas, vômitos, fraqueza muscular, poliúria e polidipsia, insuficiência renal, arritmias cardíacas ou mesmo morte (Asif et Farooq, 2023; Alshahrani et Aljohani, 2013).

O excesso de vitamina D pode ser explicado por três mecanismos distintos: (i) aumento de calcitriol - a forma ativa da vitamina D apresenta elevada afinidade pelo VDR, levando a uma ativação exagerada da expressão génica; (ii) excesso de calcidiol - a forma de reserva, quando em concentrações muito elevadas, satura a capacidade de ligação ao VDBP e o calcidiol livre passa então a ligar-se diretamente ao VDR, estimulando a expressão génica; (iii) acumulação de múltiplos metabolitos ativos - ativação excessiva do VDR (Asif et Farooq, 2023; Lim et Thadhani, 2020).

O tratamento inicia-se com a suspensão da suplementação de vitamina D e cálcio para corrigir a hipercalcemia, que pode persistir até 18 meses após a interrupção da suplementação (Lim et Thadhani, 2020). É importante o doente não permanecer demasiado tempo deitado, para evitar agravamento desta condição por imobilização. Para aumentar a excreção renal de cálcio, é fundamental a hidratação com soro fisiológico isotónico. Nos casos graves, recomenda-se a associação de bifosfonatos intravenosos e calcitonina, sendo necessária a monitorização rigorosa da calcemia devido à ação prolongada dos bifosfonatos. Para prevenir recorrências, é aconselhável monitorizar regularmente os níveis séricos de calcidiol e cálcio, sobretudo em doentes sob terapêuticas

com doses elevadas de vitamina D. Em casos graves, a hipercalcemia pode evoluir para insuficiência renal aguda, podendo ser necessária hemodiálise; contudo, lesões permanentes associadas à toxicidade da vitamina D são raras (Asif et Farooq, 2023; Lim et Thadhani, 2020).

Vitamina D e o Sistema Imunitário

A vitamina D desempenha um papel relevante no sistema imunitário exercendo diversas funções. Fortalece a defesa contra microrganismos através da estimulação de células imunitárias e da produção de péptidos antimicrobianos, ao mesmo tempo que reduz a síntese de citocinas pró-inflamatórias e aumenta a de citocinas anti-inflamatórias, como IL-4 e IL-10, limitando a inflamação excessiva (Durá-Travé e Gallinas-Victoriano, 2024). O VDR é fundamental na regulação da imunidade inata e adaptativa, estando expresso em diversas células imunitárias, como linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas (Zhao et al., 2021). A presença de VDR em células imunitárias e em células foliculares da tiroide sugere que a vitamina D pode atuar diretamente na modulação da resposta autoimune tiroideia (Kim, 2017; Zhao et al., 2021). Estudos recentes revelam uma associação entre a deficiência de vitamina D e o aumento da prevalência de doenças autoimunes da tiroide, como a HT e a DG.

Na HT, onde predomina uma resposta imunitária do tipo Th1, a vitamina D parece reduzir a produção de citocinas inflamatórias, como o IFN- γ e a IL-2, ao mesmo tempo que promove a diferenciação de Treg, responsáveis pela supressão de respostas autoimunes exacerbadas. Estudos têm demonstrado que níveis séricos reduzidos de 25(OH)D estão associados a títulos mais elevados de anticorpos antitiroideos, nomeadamente anti-TPO e anti-Tg, sugerindo um possível efeito protetor da vitamina D contra o desenvolvimento e progressão da doença (Babić Leko et al., 2023; Zhao et al., 2021). No caso da DG, onde a resposta dominante é do tipo Th2, a vitamina D poderá inibir a produção de autoanticorpos estimuladores do recetor da TSH (TRAb), que são responsáveis pela ativação excessiva da tiroide e consequente hipertireoidismo. Há evidência de correlação inversa entre os níveis de vitamina D e a atividade clínica da DG, sugerindo que valores reduzidos de calcidiol podem estar associados a formas mais ativas da doença (Xu, M. et al., 2015; Kim, 2017).

Adicionalmente, diversos estudos têm revelado que a presença de certos polimorfismos nos genes do VDR, como os FokI, BsmI e TaqI, são recorrentes em

indivíduos com AITD, reforçando a hipótese de uma componente genética na suscetibilidade à autoimunidade tiroideia mediada por vitamina D (Babić Leko et al., 2023; Zhao et al., 2021).

A suplementação com vitamina D, particularmente em indivíduos com déficit, tem mostrado resultados promissores na redução dos níveis de autoanticorpos e na melhoria dos parâmetros clínicos, sobretudo na TH e em casos de tiroidite pós-parto (Starchl et al., 2021). Logo, será de interesse mais ensaios clínicos randomizados e controlados que permitam definir claramente o papel terapêutico da vitamina D no desenvolvimento e tratamento das AITD (Kim, 2017; Babić Leko et al., 2023).

Papel da Vitamina D nas doenças autoimunes da tireoide

Na TH, a deficiência de vitamina D pode contribuir para a destruição progressiva da glândula, devido à menor supressão dos linfócitos T e ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias. Na DG, a carência de vitamina D surge frequentemente associada à estimulação crônica dos recetores de TSH, favorecendo o hipertireoidismo. Estudos demonstraram que a suplementação com vitamina D pode reduzir os títulos de autoanticorpos, sobretudo nos casos de tiroidite pós-parto (Starchl et al., 2021). No entanto, a evidência atual continua a apontar para a necessidade de mais investigação para clarificar o seu impacto real nas AITD (Liontiris et Mazokopakis, 2017).

Estes efeitos estão frequentemente associados a outros fatores. Em doentes com doença celíaca, a inflamação intestinal crônica e a atrofia das vilosidades comprometem a absorção de vários nutrientes, incluindo o ferro, a vitamina D e o cálcio, o que pode agravar a disfunção tiroideia (Starchl et al., 2021).

Estudos populacionais demonstraram níveis séricos de calcidiol significativamente mais baixos em doentes com TH em comparação com controlos saudáveis, especialmente em mulheres e em indivíduos com hipotireoidismo manifesto. Além disso, concentrações reduzidas de vitamina D têm sido associadas a níveis mais elevados de TSH e até a déficit cognitivo em parte da população afetada (Mikulska et al., 2022).

Krysiak e colaboradores realizaram vários estudos sobre o impacto da dieta sem glúten em mulheres com TH. Num desses estudos, em doentes suplementados com vitamina D, verificou-se que o grupo que manteve a dieta habitual apresentou resultados ligeiramente mais favoráveis na redução dos anticorpos anti-TPO e anti-Tg, bem como no aumento dos níveis de vitamina D, em comparação com o grupo que seguiu uma dieta

sem glúten. Os autores sugerem que a exclusão do glúten poderá interferir com a absorção da vitamina D, limitando o seu efeito imunomodulador.

Por outro lado, num estudo posterior do mesmo grupo, realizado em doentes eutiroideus não tratados e sem diagnóstico de doença celíaca, a adoção de uma dieta isenta de glúten durante seis meses foi associada a uma redução significativa dos títulos de autoanticorpos (anti-TPO e anti-Tg), bem como a uma melhoria dos níveis séricos de vitamina D. Estes dados sugerem que, em determinados contextos, a exclusão do glúten poderá contribuir para a modulação da autoimunidade, ainda que os mecanismos subjacentes permaneçam pouco claros (Osowiecka et Myszkowska-Ryciak, 2023).

Em síntese, a vitamina D apresenta um potencial efeito benéfico na modulação da resposta autoimune e na função tiroideia, particularmente em doentes com TH e DG, uma vez que a sua suplementação tem demonstrado reduzir os anticorpos antitiroideus em alguns subgrupos, como nas tiroidites pós-parto. No entanto, os resultados permanecem inconsistentes e parecem depender de múltiplos fatores, incluindo o estado basal de vitamina D, o género, o grau de hipotiroidismo e até o padrão alimentar, com destaque para a exclusão do glúten. Apesar do potencial terapêutico, continuam a ser necessários mais ensaios clínicos bem delineados para sustentar recomendações universais quanto à eficácia e segurança da suplementação com vitamina D no contexto das AITD.

3.4. Selénio

O selénio (Se), atualmente reconhecido como micronutriente essencial, foi durante muito tempo considerado tóxico. A sua importância para a saúde humana ocorreu apenas em 1957, marcando uma mudança significativa na perceção científica do elemento (Mojadadi et al., 2021). No organismo humano, o selénio é incorporado em cerca de 25 selenoproteínas humanas. Entre estas destacam-se a glutathione peroxidase (GPx), as tioredoxina redutases (TXNRD) e a selenoproteína P (SePP1), que desempenham funções fundamentais na síntese e metabolismo das hormonas tiroideias, na replicação do DNA, na defesa contra infeções e no controlo do stress oxidativo (NIH ODS, 2024). A glândula tiroide concentra mais selénio por unidade de tecido, preservando a expressão das selenoproteínas mesmo em condições de défice nutricional (Köhrle, 2015).

O selénio encontra-se amplamente distribuído na natureza, incluindo em rochas, em solos, na água e na atmosfera. Nos alimentos de origem vegetal, o teor de selénio depende da concentração no solo, enquanto nos produtos de origem animal os níveis tendem a ser

mais estáveis. As formas químicas influenciam a biodisponibilidade deste elemento: enquanto o selênio inorgânico (selenato e selenito) é mais comum no solo e na água subterrânea, as plantas convertem estas formas em compostos orgânicos (selenometionina e selenocisteína), predominantes na alimentação. As formas orgânicas apresentam maior taxa de absorção (90–95%) e menor toxicidade, embora as formas inorgânicas, com biodisponibilidade de 80–85%, também desempenhem papel funcional relevante, sobretudo em situações de stress fisiológico. As principais fontes alimentares incluem castanhas-do-brasil, marisco, carnes, cereais, pão, ovos e laticínios. As recomendações nutricionais variam com a idade e o estado fisiológico e encontram-se resumidas na tabela 8.

Tabela 8 - Ingestão diária recomendada de selênio segundo idade e estado fisiológico (segundo NIH ODS; 2024; Mojadadi et al., 2021)

GRUPO ÉTARIO	INGESTÃO DIÁRIA
até aos 6 meses	15 µg/dia
7 meses - 3 anos	20 µg/dia
4-13 anos	30-40 µg/dia
≥14 anos	55 µg/dia
Gravidez	60 µg/dia
Lactação	70 µg/dia

A absorção de selênio ocorre no intestino delgado por diferentes mecanismos: por transporte ativo no caso de compostos orgânicos; por difusão passiva para o selenito; por transporte dependente de sódio para o selenato. Após absorção, o selênio distribui-se preferencialmente pelo fígado, rins e músculo esquelético, onde se acumula em maior quantidade devido à massa corporal. Na circulação sanguínea, é transportado sobretudo pela SePP1 (mais de 50% do selênio plasmático) e pela GPx extracelular (GSH-Px). O excesso de selenometionina é excretado sobretudo pela urina, com alguma eliminação fecal, dependendo do nível de ingestão e do tempo após a exposição (Shini et al., 2015).

Défi ce de Selénio

A deficiência de selénio, isoladamente, é raro provocar doença evidente, mas pode comprometer processos bioquímicos fundamentais e aumentar a suscetibilidade a várias patologias. Destacam-se a doença de Keshan, uma cardiomiopatia endêmica, e a doença de Kashin-Beck, uma osteoartrite que ocorre em regiões com baixos teores de selénio e iodo. A carência deste micronutriente pode exacerbar a deficiência de iodo, contribuindo para o desenvolvimento de hipotireoidismo (Mojadadi et al., 2021).

As populações mais afetadas vivem em zonas com solos pobres neste elemento e dietas maioritariamente vegetais. Outros grupos de risco incluem pessoas com VIH (pela má absorção e menor ingestão alimentar) e doentes renais em diálise (devido à perda restrições alimentares). Embora raros, os sintomas clínicos de défi ce de selénio podem incluir náuseas, diarreia, alterações na coloração das unhas, fadiga e dor muscular. Em casos graves, podem surgir alterações neurológicas, confusão, letargia, convulsões ou coma. A avaliação do estado nutricional de selénio pode ser realizada por dosagem sérica, capilar (cabelo e unhas), concentração de SePP ou atividade da glutathione peroxidase (Harvard T.H. Chan School of Public Health, c. 2023; NIH ODS, 2024).

Excesso de Selénio

A toxicidade pelo selénio, selenose, pode ocorrer quando a ingestão ultrapassa o limiar de segurança definido em 400 µg/dia. (Mojadadi et al., 2021). Os primeiros sinais incluem hálito com odor a alho e sabor metálico. Com exposição prolongada, podem surgir sinais como queda de cabelo e unhas quebradiças, lesões cutâneas, náuseas, diarreia, fadiga, irritabilidade e alterações neurológicas. Nos casos agudos podem surgir sintomas graves como tremores, dor muscular, arritmias, insuficiência renal ou respiratória, e raramente pode ser fatal (NIH ODS, 2024; Harvard T.H. Chan School of Public Health, c. 2023; Johnson, 2025). Doses acima de 900 µg/dia exercem efeito pró-oxidante, gerando stress oxidativo e lesões celulares (Nessel et Gupta, 2023; Johnson, 2025). A EFSA definiu, em 2023, um limite máximo de 255 µg/dia para adultos, incluindo grávidas e lactantes, e valores entre 70 e 230 µg/dia para crianças e adolescentes (NIH ODS, 2024). O tratamento consiste na suspensão da fonte de selénio e monitorização laboratorial. Não existe antídoto conhecido (Nessel et Gupta, 2023; Johnson, 2025).

Selênio e o Sistema Imunitário

Na glândula tireoide, o selênio participa na conversão da hormona T4 em T3, através da ação de selenoproteínas. Entre estas destacam-se as GPx, as iodotironina deiodinases (DIO) e as TXNRD, que contribuem simultaneamente para a síntese e o metabolismo das hormonas tiroideias, além de protegerem a glândula contra o H₂O₂ gerado durante o processo, reduzindo o stress oxidativo. Ensaios clínicos mostraram que a suplementação com selênio em doentes com tiroidite autoimune pode reduzir os níveis de anticorpos anti-TPO, atenuando a resposta pró-inflamatória e promovendo a restauração parcial da função tiroideia (Mojadadi et al., 2021; NIH ODS, 2024). Estudos envolvendo doentes com TH, mostraram que níveis reduzidos de selênio estão associados ao aumento do volume tiroideu, formação de nódulos e maiores concentrações de anti-TPO e anti-Tg. Na DG, a remissão clínica mostrou-se relacionada com níveis séricos mais elevados de selênio (>120 µg/L), sugerindo um possível efeito protetor deste micronutriente na modulação da resposta autoimune (Gorini et al., 2021).

Embora alguns estudos tenham apresentado evidências de benefícios da suplementação com selênio, a sua eficácia clínica permanece inconclusiva. Em doentes com TH foram descritas reduções dos níveis de anticorpos antitiroideos, melhorias ecográficas e de bem-estar. Na DG, foram observadas reduções nas hormonas T3/T4, mas sem impacto consistente nos sintomas clínicos. Outros ensaios não mostraram impacto significativo na função tiroideia (Santos et al., 2018).

Papel do Selênio nas doenças autoimunes da tireoide

O selênio desempenha um papel essencial na homeostase oxidativa e imunitária, exercendo funções antioxidantes e anti-inflamatórias, mediadas principalmente pelas selenoproteínas. A sua deficiência está associada a níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-2, o TNF-α e o IFN-γ, promovendo um ambiente inflamatório crónico e exacerbando a resposta autoimune. Em doentes com TH, os níveis reduzidos de selênio têm sido associados a valores mais elevados de TSH, TPOAb e TgAb, sugerindo um papel relevante deste micronutriente na modulação da autoimunidade (Wémeau et al., 2018).

A suplementação com selênio demonstrou reduzir os títulos de autoanticorpos antitiroideos, nomeadamente os anti-TPO, especialmente quando associada ao tratamento

com levotiroxina. Alguns estudos apontam ainda para uma possível normalização dos níveis de TSH em doentes com hipotireoidismo subclínico associado à TH. Contudo, a evidência permanece inconsistente: vários ensaios clínicos não revelaram benefícios significativos nem ao nível da função tiroideia, nem na redução dos autoanticorpos (Mikulska et al., 2022).

Em doentes com hipertireoidismo, nomeadamente com DG, observou-se um aumento de marcadores de stress oxidativo, tanto no plasma como nos eritrócitos. Nestes casos, a suplementação com selénio revelou-se mais eficaz em contextos de défice pré-existente, contribuindo para um melhor controlo do hipertireoidismo e para uma redução do tempo até à eutiroidia. Em contrapartida, em populações com níveis adequados de selénio, não foram evidenciados benefícios clínicos relevantes, o que reforça a importância de uma avaliação prévia do estado nutricional antes de iniciar a suplementação (Lanzolla et al., 2021). Um aspeto particularmente relevante é a interação entre o selénio e o iodo. O défice de selénio pode comprometer a adaptação fisiológica ao iodo, explicando, por exemplo, a persistência de bócio em populações sujeitas a programas de iodização. Embora estudos observacionais e alguns ensaios clínicos tenham demonstrado efeitos benéficos do selénio na redução de autoanticorpos e na melhoria da função tiroideia, ensaios controlados em doentes com DG não demonstraram alterações significativas nas taxas de remissão ou recorrência da doença (Huang et al., 2023). A importância desta interação é também evidenciada num estudo de Negro et al. (2007), que avaliou grávidas eutiroides com autoanticorpos anti-TPO. A suplementação com 200 µg/dia de selenometionina reduziu em cerca de 20% o risco de desenvolvimento de hipotireoidismo no pós-parto. No entanto, outros estudos - como um realizado no Reino Unido, com doses inferiores - não identificaram diferenças significativas, o que motivou a *American Thyroid Association* a não recomendar, atualmente, a suplementação de selénio durante a gravidez em mulheres eutiroides com autoimunidade tiroideia (Larsen et al., 2022).

Em síntese, o selénio apresenta um potencial papel imunomodulador e antioxidante na gestão das AITD, especialmente em contextos de défice ou em populações específicas, como grávidas com autoimunidade tiroideia. Ainda assim, os resultados continuam a ser contraditórios, não permitindo, à data, recomendações universais. Importa também reconhecer que o estado basal de selénio pode ser influenciado por outros micronutrientes, como o iodo, reforçando a complexidade desta relação. Assim, a suplementação deve ser ponderada caso a caso, com base na avaliação clínica e laboratorial individual, sendo

necessários mais ensaios clínicos robustos para sustentar orientações terapêuticas consistentes.

3.5. Glúten

O glúten é uma proteína de reserva encontrada em cereais como o trigo, a cevada e o centeio, bem como em alguns produtos de aveia, devido à contaminação cruzada durante o processamento industrial. No trigo, o glúten é composto principalmente por duas frações proteicas: as prolaminas (representadas pela gliadina) e as glutelinas (representadas pela glutenina) (Biesiekierski, 2017; Rajagopal, n.d.; Passali et al., 2020). Embora o termo glúten seja frequentemente utilizado de forma genérica, cada cereal contém uma combinação distinta de proteínas homólogas, a secalina no centeio, a hordeína na cevada e as aveninas na aveia.

O glúten desempenha um papel essencial na panificação e confecção de massas, conferindo coesão e elasticidade à massa, o que permite a retenção de gases durante a levedação. Por este motivo, encontra-se presente não só em pão, massas e bolos, mas também em produtos industrializados como bolachas, temperos, molhos, carnes processadas e substitutos vegetais. Além disso, pode ser adicionado como excipiente em alguns medicamentos e suplementos (Biesiekierski, 2017; Passali et al., 2020).

As proteínas do glúten não são completamente degradadas pelas enzimas digestivas humanas, originando péptidos relativamente longos e resistentes que, em indivíduos suscetíveis, podem desencadear respostas inflamatórias (Passali et al., 2020). Clinicamente, as manifestações associadas à exposição ao glúten podem variar desde sintomas ligeiros, como distensão abdominal e fadiga, até quadros mais graves, com perda de peso, défices nutricionais e alterações da mucosa intestinal, como ocorre na doença celíaca (Harvard T.H. Chan School of Public Health, s.d.).

Na literatura estão bem documentadas quatro condições clínicas associadas ao consumo de glúten: a doença celíaca (DC), a sensibilidade ao glúten não celíaca (NCGS), a dermatite herpetiforme e a ataxia por glúten (Akhondi et Ross, 2025).

Doença celíaca e a Sensibilidade ao Glúten não celíaca

A DC é uma condição autoimune crónica que afeta indivíduos geneticamente predispostos, geralmente portadores dos alelos HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8. A ingestão de glúten leva à entrada de fragmentos de gliadina no intestino delgado, os quais sofrem modificação enzimática pela transglutaminase tecidular (tTG). Estes fragmentos de gliadina desaminados ligam-se a moléculas HLA-DQ2/DQ8 nas células apresentadoras de antígenos, ativando linfócitos T CD4+ e desencadeando uma resposta imunitária mediada por citocinas pró-inflamatórias, a produção de autoanticorpos (anti-tTG, anti-endomísio e anti-gliadina) e a destruição dos enterócitos por linfócitos T CD8+. Do ponto de vista histológico, observa-se atrofia vilositária, hiperplasia das criptas e infiltrado linfocitário intraepitelial, com consequente má absorção de nutrientes e manifestação clínica variável (Akhondi et Ross, 2025).

A NCGS é uma entidade clínica ainda não totalmente caracterizada, na qual os indivíduos experienciam sintomas gastrointestinais e/ou extraintestinais relacionados com a ingestão de glúten, mas sem evidência de autoimunidade ou lesão intestinal característica da DC. Os mecanismos propostos, incluem ativação da imunidade inata, aumento da permeabilidade da mucosa intestinal e disbiose. Adicionalmente, alguns sintomas poderão dever-se a outros componentes do trigo, como oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAP, do inglês a *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*), o que dificulta o diagnóstico diferencial (Akhondi et Ross, 2025).

Efeitos do glúten no sistema imunitário

O glúten pode modular o sistema imunitário de diferentes formas, sobretudo em indivíduos com predisposição genética ou perturbações da barreira intestinal. Em pessoas com DC, a ingestão de glúten desencadeia uma resposta imunológica adaptativa mediada por linfócitos T, com a produção de autoanticorpos e inflamação crónica da mucosa intestinal. Esta resposta é fortemente dependente da apresentação de péptidos de gliadina modificados pela transglutaminase tecidular a células T CD4+ nos portadores dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8, conduzindo a uma inflamação direcionada e lesão tecidular (Akhondi et Ross, 2025; Fasano, 2012).

Para além da resposta adaptativa, o glúten também pode ativar mecanismos da imunidade inata. Péptidos derivados da gliadina, como o fragmento 33-mer, resistem à digestão gastrointestinal e interagem diretamente com o epitélio intestinal, promovendo a libertação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-15 (IL-15), e o recrutamento de células imunes inatas, como os linfócitos intraepiteliais citotóxicos. Estes mecanismos contribuem para o dano epitelial, independentemente da presença de autoanticorpos (Fasano, 2012).

Na NCGS, embora não haja destruição vilositária nem autoanticorpos típicos da DC, observam-se sinais de ativação imunitária, incluindo aumento de células T no epitélio e expressão de genes associados à inflamação. A NCGS parece envolver predominantemente a imunidade inata, e não a adaptativa, o que poderá explicar a ausência de marcadores serológicos e histológicos típicos (Catassi et al., 2015).

Estudos recentes sugerem que o glúten pode ter um papel relevante na modulação da resposta imunitária em outras doenças autoimunes além da DC, incluindo a TH e a DG, embora os mecanismos ainda não estejam completamente elucidados.

Glúten e tiroidite de Hashimoto

Na TH, a presença simultânea de DC é mais frequente do que na população geral, sugerindo uma possível ligação patogénica comum, mediada por fenómenos de reatividade cruzada antigénica, disbiose intestinal e permeabilidade aumentada da mucosa. Péptidos de glúten parcialmente digeridos podem mimetizar antígenos tiroideos, como a TPO e a Tg, ativando respostas autoimunes por mimetismo molecular. Este fenómeno poderá explicar a presença de autoanticorpos antitiroideos em indivíduos com intolerância ou sensibilidade ao glúten, mesmo na ausência de DC formal (Ventura et al., 2000; Ch'ng et al., 2007). Além disso, o estado pró-inflamatório induzido pelo glúten pode exacerbar a destruição folicular mediada por linfócitos T CD8⁺ e contribuir para a disfunção das Treg, diminuindo a tolerância imunológica. A retirada do glúten da dieta em doentes com HT e DC concomitante tem demonstrado melhorias nos níveis de TSH e reduções dos títulos de anti-TPO e anti-Tg (Metso et al., 2012).

Glúten e doença de Graves

Na DG, embora a evidência seja mais limitada, observam-se também taxas aumentadas de coexistência com doença celíaca, indicando uma base imunogenética comum. Estudos sugerem que a ativação imunitária sistêmica provocada por glúten pode promover a produção de autoanticorpos contra o TRAb, exacerbando o hipertireoidismo (Ch'ng et al., 2007). A inflamação intestinal crônica e a disfunção da barreira epitelial intestinal contribuem para a translocação de antígenos alimentares e microbianos, o que, por sua vez, pode ativar células T autorreativas contra antígenos tiroideus. O papel de uma dieta isenta de glúten em doentes com DG é ainda controverso, mas em alguns casos foi descrita melhoria clínica e laboratorial após a exclusão do glúten, sobretudo quando há suspeita de sensibilidade não celíaca ou marcadores inflamatórios elevados (Passali et al., 2020).

Papel do Glúten nas doenças autoimunes da tireoide

Diversos estudos têm evidenciado uma associação entre a DC e as AITD, nomeadamente a TH. Estima-se que a prevalência de DC seja até dez vezes superior em indivíduos com AITD, comparativamente à população geral (Larsen et al., 2022).

Esta ligação poderá resultar de uma predisposição imunológica comum, da presença de autoanticorpos que afetam simultaneamente o intestino e a tireoide, ou ainda da malabsorção de micronutrientes essenciais, como o selênio e o iodo, em indivíduos com DC não diagnosticada (Liontiris et Mazokopakis, 2017). Assim, recomenda-se que doentes com AITD sejam considerados para rastreio de DC ou de sensibilidade ao glúten, especialmente na presença de sintomas gastrointestinais ou de má absorção.

Apesar dessa associação, os estudos sobre o impacto da dieta sem glúten em doentes com HT têm apresentado resultados contraditórios. Um estudo realizado na Polónia demonstrou uma redução nos títulos de autoanticorpos, embora sem alterações significativas na função tiroideia. Já um ensaio clínico conduzido em Itália, com uma intervenção de seis meses, não revelou mudanças relevantes nem nos níveis de TSH, nem nos títulos de anticorpos (Larsen et al., 2022).

Em doentes com diagnóstico concomitante de HT e DC, a adesão a uma dieta isenta de glúten parece oferecer benefícios adicionais, sobretudo no contexto da terapêutica com levotiroxina. A exclusão do glúten melhora a absorção intestinal do fármaco e pode

reduzir a necessidade de doses mais elevadas, otimizando a resposta ao tratamento (Larsen et al., 2022). Ainda assim, a evidência atual continua insuficiente para justificar a adoção universal de uma dieta sem glúten como estratégia terapêutica ou preventiva em doentes com AITD sem DC confirmada (Liontiris et Mazokopakis, 2017).

Do ponto de vista genético, tanto as AITD como a DC partilham uma base imunogenética comum. Em doentes com HT e DG têm sido identificadas alterações nos haplótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 — característicos da DC —, bem como nos antígenos HLA-B8 e HLA-DR3. Para além da região HLA, polimorfismos em genes como CTLA-4, IL-18 e IFN- γ reforçam o envolvimento de mecanismos imunológicos na patogénese de ambas as patologias (Ashok et al., 2022). A identificação destes marcadores genéticos poderá, no futuro, constituir um instrumento útil no rastreio precoce de suscetibilidade à HT e DG.

Em suma, a associação entre DC e AITD, especialmente na tiroidite de Hashimoto, justifica a consideração do rastreio de intolerância ou sensibilidade ao glúten em determinados doentes. Embora alguns estudos indiquem que a dieta sem glúten pode reduzir os títulos de autoanticorpos e melhorar a absorção da levotiroxina, sobretudo em indivíduos com DC concomitante, a evidência permanece inconsistente. Assim, a exclusão do glúten deve ser reservada a doentes com diagnóstico confirmado de DC ou com intolerância documentada, não sendo recomendada, de momento, como medida generalizada no tratamento das AITD. São ainda necessários estudos adicionais para esclarecer o impacto real desta intervenção dietética na autoimunidade tiroideia.

De forma integrada, os micronutrientes analisados - ferro, selénio, iodo e vitamina D - desempenham um papel relevante na fisiologia da tireoide e na regulação da resposta imunitária, revelando-se especialmente importantes no contexto das AITD. A evidência atual sugere que estes nutrientes podem contribuir para atenuar a resposta autoimune, melhorar parâmetros laboratoriais, reduzir títulos de autoanticorpos e, em alguns casos, potenciar o efeito da terapêutica convencional.

Destaca-se ainda o papel da alimentação e da integridade intestinal, nomeadamente na presença de DC ou sensibilidade ao glúten, que podem comprometer a absorção de micronutrientes essenciais e agravar a disfunção tiroideia. Neste contexto, a exclusão do glúten deve ser cuidadosamente ponderada, sendo recomendada apenas em casos com diagnóstico confirmado.

As grávidas, devido às suas necessidades nutricionais específicas e à vulnerabilidade do eixo materno-fetal, constituem um grupo particularmente sensível ao

défice destes micronutrientes, sendo que carências durante a gestação podem comprometer tanto a função tiroideia materna como o desenvolvimento neurológico fetal.

Apesar dos dados promissores, os resultados continuam a ser heterogêneos, e a literatura ainda não fornece evidência suficientemente robusta para sustentar a suplementação sistemática destes micronutrientes em todos os doentes com AITD. A resposta individual parece depender de múltiplos fatores, incluindo o estado nutricional basal, o sexo, a fase da vida, a presença de comorbilidades, o padrão dietético e o contexto geográfico.

Assim, a suplementação deve ser personalizada, baseada em avaliação clínica e laboratorial individual, e nunca aplicada de forma indiscriminada. São necessários mais estudos prospectivos, randomizados e bem delineados, que permitam clarificar o papel destes micronutrientes na modulação da autoimunidade, na progressão ou regressão da doença e na resposta terapêutica, com vista à definição de recomendações clínicas consistentes e seguras.

CONCLUSÕES

A função da tiroide e a sua interação com o sistema imunitário dependem de forma significativa de diversos micronutrientes, como o selénio, o iodo, o ferro e a vitamina D. Estes elementos são fundamentais não apenas para o adequado funcionamento da glândula tiroide, mas também para a regulação da resposta imunitária. O seu desequilíbrio pode comprometer a tolerância imunológica e, conseqüentemente, desencadear processos autoimunes. Assim, as AITD, como a tiroidite de Hashimoto TH e a DG, devem ser compreendidas como condições multifatoriais, resultantes da interação entre fatores genéticos, ambientais e nutricionais, os quais, em conjunto, aumentam o risco de desenvolvimento e agravamento da patologia (Liontiris et Mazokopakis, 2017).

LIMITAÇÕES E PERSPETIVAS FUTURAS

O presente trabalho apresenta algumas limitações que importa reconhecer. Em primeiro lugar, a maior parte dos estudos disponíveis sobre a relação entre micronutrientes, glúten e AITD apresenta resultados heterogêneos e, por vezes, contraditórios. Muitos destes trabalhos são observacionais, com amostras reduzidas, tempo de seguimento limitado e metodologias distintas, o que dificulta a generalização das conclusões.

Em segundo lugar, esta revisão não contemplou uma análise sistemática nem uma meta-análise quantitativa, pelo que as conclusões se baseiam na interpretação crítica de estudos selecionados, podendo estar sujeitas a viés de seleção. Adicionalmente, a maioria dos estudos centra-se em populações específicas, como grávidas, doentes com deficiência nutricional identificada ou indivíduos com DC, o que limita a extrapolação para a população geral com AITD.

Por fim, apesar de alguns resultados promissores, a evidência atual não permite formular recomendações clínicas universais relativamente à suplementação de ferro, selénio, iodo ou vitamina D, nem quanto à exclusão do glúten, devendo estas intervenções ser sempre individualizadas e ajustadas ao estado nutricional, contexto clínico e geográfico do doente.

No que respeita a perspetivas futuras, a investigação nesta área deve privilegiar a realização de ensaios clínicos prospetivos, randomizados e de larga escala, capazes de

avaliar de forma robusta o impacto da suplementação de micronutrientes na função tireoideia, nos títulos de autoanticorpos e na evolução clínica das AITD.

Será igualmente importante aprofundar o estudo das interações entre os diferentes micronutrientes, dado que os seus efeitos parecem ser interdependentes, como se verifica na relação entre selénio e iodo. A investigação futura deverá ainda contemplar populações particularmente vulneráveis, como grávidas, doentes com DC ou indivíduos residentes em regiões com défice ou excesso nutricional, de forma a clarificar os riscos e benefícios de intervenções nutricionais personalizadas.

Finalmente, a transposição desta evidência para recomendações clínicas e políticas de saúde pública exigirá dados consistentes que permitam delinear estratégias seguras e eficazes. A integração de marcadores genéticos e imunológicos na prática clínica poderá, no futuro, constituir uma ferramenta útil para a personalização da prevenção e do tratamento das doenças autoimunes da tireoide.

BIBLIOGRAFIA

- Akhondi, H., & Ross, A. B. (2025). Gluten-Associated Medical Problems. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. (Consultado em 15 de janeiro 2025)
- Allen, E., & Fingeret, A. (2025). Anatomy, Head and Neck, Thyroid. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. (Consultado em 13 de abril 2025)
- Alshahrani, F., & Aljohani, N. (2013). Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients*, 5(9), 3605–3616. <https://doi.org/10.3390/nu5093605>
- American Thyroid Association. (2017). Graves' disease. https://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/Graves_brochure.pdf (Consultado em 15 de janeiro 2025)
- American Thyroid Association. (2023). Hashimoto's thyroiditis. American Thyroid Association. <https://www.thyroid.org/hashimotos-thyroiditis/> (Consultado em 15 de janeiro 2025)
- Anaya, J. M., Shoenfeld, Y., Rojas-Villarraga, A., Levy, R. A., & Cervera, R. (Eds.). (2013). *Autoimmunity: From Bench to Bedside*. El Rosario University Press.
- Antonelli, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., & Fallahi, P. (2015). Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews*, 14(2), 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>
- Ashok, T., Patni, N., Fatima, M., Lamis, A., & Siddiqui, S. W. (2022). Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease: The Two Peas in a Pod. *Cureus*, 14(6), e26243. <https://doi.org/10.7759/cureus.26243>
- Asif, A., & Farooq, N. (2023). Vitamin D Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. (Consultado em 30 de janeiro 2025)
- Babić Leko, M., Jureško, I., Rozić, I., Pleić, N., Gunjača, I., & Zemunik, T. (2023). Vitamin D and the Thyroid: A Critical Review of the Current Evidence. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3586. <https://doi.org/10.3390/ijms24043586>
- Baddam, S., & Chen, R. J. (2025). Iron Overload and Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. (Consultado em 15 de janeiro 2025)
- Bhagavan, N. V., & Ha, C.-E. (2015). *Essentials of medical biochemistry: With clinical cases* (2^a ed.). Academic Press. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-416687-5.00031-2>
- Biesiekierski J. R. (2017). What is gluten?. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32 Suppl 1, 78–81. <https://doi.org/10.1111/jgh.13703>

- Bothwell T. H. (2000). Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *The American journal of clinical nutrition*, 72(1 Suppl), 257S–264S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.1.257S>
- Catassi, C., Elli, L., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A., Castillejo, G., Cellier, C., Cristofori, F., de Magistris, L., Dolinsek, J., Dieterich, W., Francavilla, R., Hadjivassiliou, M., Holtmeier, W., Körner, U., Leffler, D. A., Lundin, K. E., Mazzarella, G., Mulder, C. J., Pellegrini, N., ... Fasano, A. (2015). Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*, 7(6), 4966–4977. <https://doi.org/10.3390/nu7064966>
- Ch'ng, C. L., Jones, M. K., & Kingham, J. G. (2007). Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clinical medicine & research*, 5(3), 184–192. <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.738>
- Chau, Y.-Y., & Kumar, J. (2012). Vitamin D in chronic kidney disease. *Indian Journal of Pediatrics*, 79(8), 1062–1068. <https://doi.org/10.1007/s12098-012-0765-1>
- Chifman, J., Laubenbacher, R., & Torti, S. V. (2014). A systems biology approach to iron metabolism. *Advances in experimental medicine and biology*, 844, 201–225. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2095-2_10
- Cinemre, H., Bilir, C., Gokosmanoglu, F., & Bahcebasi, T. (2009). Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(1), 151–156. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1440>
- Cleveland Clinic. (2022). Goiter. Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/12625-goiter> (Consultado em 30 de janeiro 2025)
- Czernichow, S., Fan, T., Nocea, G., & Sen, S. S. (2010). Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in France. *Current medical research and opinion*, 26(7), 1667–1674. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.483658>
- Delrue, C., & Speeckaert, M. M. (2023). Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. *International journal of molecular sciences*, 24(5), 4642. <https://doi.org/10.3390/ijms24054642>
- Direção-Geral da Saúde. (2020). Ferro – PNPAS – DGS. <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/nutriente/ferro/> (Consultado em 21 de maio 2025)

- Durá-Travé, T., & Gallinas-Victoriano, F. (2024). Autoimmune Thyroiditis and Vitamin D. *International journal of molecular sciences*, 25(6), 3154.
<https://doi.org/10.3390/ijms25063154>
- Ems, T., St Lucia, K., & Huecker, M. R. (2023). Biochemistry, Iron Absorption. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. (Consultado em 30 de janeiro 2025)
- Endocrine Society. (2022). Graves' disease. Endocrine Society.
<https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/graves-disease> (Consultado em 20 de março 2025)
- Endocrine Society. (2022). Hashimoto disease. Endocrine Society.
<https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/hashimoto-disease> (Consultado em 15 de janeiro 2025)
- Fasano A. (2012). Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1258(1), 25–33.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x>
- Franco, J.-S., Amaya-Amaya, J., & Anaya, J.-M. (2013). Thyroid disease and autoimmune diseases. Em J.-M. Anaya, Y. Shoenfeld, A. Rojas-Villarraga, R. A. Levy, & R. Cervera (Eds.), *Autoimmunity: From Bench to Bedside* (Cap. 30). El Rosario University
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459466/> (Consultado em 10 de junho 2025)
- Frommer, L. & Kahaly, G. J. (2021). Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease-The Genetic Link. *Frontiers in endocrinology*, 12, 618213.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.618213>
- Fukao, A., Takamatsu, J., Arishima, T., Tanaka, M., Kawai, T., Okamoto, Y., Miyauchi, A., & Imagawa, A. (2019). Graves' disease and mental disorders. *Journal of clinical & translational endocrinology*, 19, 100207.
<https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100207>
- Ganz, T., & Nemeth, E. (2012). Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et biophysica acta*, 1823(9), 1434–1443.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.01.014>
- Gattermann, N., Muckenthaler, M. U., Kulozik, A. E., Metzgeroth, G., & Hastka, J. (2021). The evaluation of iron deficiency and iron overload. *Deutsches Ärzteblatt International*, 118(47), 847–856.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0290>
- Gierach, M., Rudewicz, M., & Junik, R. (2024). Iron and ferritin deficiency in women with hypothyroidism and chronic lymphocytic thyroiditis - systematic

- review. *Endokrynologia Polska*, 75(3), 253–261.
<https://doi.org/10.5603/ep.97860>
- Hall, J. E. (2016). Guyton and Hall textbook of medical physiology (13th ed.). Elsevier. Chapter 77: Thyroid Metabolic Hormones
- Harvard T.H. Chan School of Public Health. (2023). *Selenium*. The Nutrition Source. <https://nutritionsource.hsph.harvard.edu/selenium/> (Consultado em 03 de fevereiro 2025)
- Harvard T.H. Chan School of Public Health. (s.d.). Gluten: A benefit or harm to the body? The Nutrition Source. Recuperado de <https://nutritionsource.hsph.harvard.edu/gluten/> (Consultado em 15 de janeiro 2025)
- Heaney, R. P. (2006). Vitamin D – The iceberg nutrient. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 6(4), 334–335.
- Hiromatsu, Y., Satoh, H., & Amino, N. (2013). Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens, Greece)*, 12(1), 12–18.
<https://doi.org/10.1007/BF03401282>
- Hu, S., & Rayman, M. P. (2017). Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 27(5), 597–610. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0635>
- Hu, X., Chen, Y., Shen, Y., Tian, R., Sheng, Y., & Que, H. (2022). Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in public health*, 10, 1020709. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1020709>
- Huang, Y., Xu, Y., Xu, M., Zhao, X., & Chen, M. (2023). Application of oral inorganic iodine in the treatment of Graves' disease. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1150036. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1150036>
- Hurrell, R., & Egli, I. (2010). Iron bioavailability and dietary reference values. *The American journal of clinical nutrition*, 91(5), 1461S–1467S.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674F> (Consultado em 07 de Julho 2025)
- Ihnatowicz, P., Wątor, P., & Drywień, M. E. (2021). The importance of gluten exclusion in the management of Hashimoto's thyroiditis. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*, 28(4), 558–568.
<https://doi.org/10.26444/aaem/136523>
- Imam, S. K., & Ahmad, S. I. (Eds.). (2016). *Thyroid disorders: Basic science and clinical practice* (1st ed.). Springer International Publishing.

- Johns Hopkins Medicine. (n.d.). What is gluten and what does it do?
<https://www.hopkinsmedicine.org/health/wellness-and-prevention/what-is-gluten-and-what-does-it-do> (Consultado em 26 de agosto 2025)
- Johnson, L. E. (2025). *Selenium toxicity*. In MSD Manual Professional Edition. Merck & Co. Retrieved from
<https://www.msdmanuals.com/professional/nutritional-disorders/mineral-deficiency-and-toxicity/selenium-toxicity> (Consultado em 03 de fevereiro 2025)
- Jung H. L. (2024). Absolute versus functional iron deficiency. *Clinical and experimental pediatrics*, 68(2), 138–140.
<https://doi.org/10.3345/cep.2023.01732>
- Kahaly, G. J., Dienes, H. P., Beyer, J., & Hommel, G. (1998). Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *European journal of endocrinology*, 139(3), 290–297. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1390290>
- Karbownik-Lewińska, M., Stępnia, J., Iwan, P., & Lewiński, A. (2022). Iodine as a potential endocrine disruptor-a role of oxidative stress. *Endocrine*, 78(2), 219–240. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03107-7>
- Kaur, J., & Jialal, I. (2025). Hashimoto Thyroiditis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. (Consultado em 15 de janeiro 2025)
- Kaur, J., Khare, S., Sizar, O., & Givler, A. (2025). Vitamin D Deficiency. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. (Consultado em 30 de janeiro 2025)
- Kim D. (2017). The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *International journal of molecular sciences*, 18(9), 1949. <https://doi.org/10.3390/ijms18091949>
- Koeppen, B. M., Stanton, B. A., & Swiatecka-Urban, A. (2024). *Berne & Levy physiology* (Eighth edition). Elsevier.
- Köhrle J. (2015). Selenium and the thyroid. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 22(5), 392–401.
<https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000190>
- Köhrle J. (2023). Selenium, Iodine and Iron-Essential Trace Elements for Thyroid Hormone Synthesis and Metabolism. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3393. <https://doi.org/10.3390/ijms24043393>.
- Kowdley, K. V., Gochanour, E. M., Sundaram, V., Shah, R. A., & Handa, P. (2021). Hepcidin Signaling in Health and Disease: Ironing Out the Details. *Hepatology communications*, 5(5), 723–735.
<https://doi.org/10.1002/hep4.1717>

- Lanzolla, G., Marinò, M., & Marcocci, C. (2021). Selenium in the treatment of Graves' hyperthyroidism and eye disease. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 608428. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.608428>
- Larsen, D., Singh, S., & Brito, M. (2022). Thyroid, Diet, and Alternative Approaches. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 107(11), 2973–2981. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac473>
- Lazarus J. H. (2009). Lithium and thyroid. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 23(6), 723–733. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.002>
- Lee, H. J., Li, C. W., Hammerstad, S. S., Stefan, M., & Tomer, Y. (2015). Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 64, 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.009>
- 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 (Orlando, Fla.)*, 149(3), 411–420. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.10.001>
- Lim, K., & Thadhani, R. (2020). Vitamin D Toxicity. *Jornal brasileiro de nefrologia*, 42(2), 238–244. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0192>
- 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>
- Mikulska, A. A., Karaźniewicz-Łada, M., Filipowicz, D., Ruchała, M., & Główska, F. K. (2022). Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management-An Overview. *International journal of molecular sciences*, 23(12), 6580. <https://doi.org/10.3390/ijms23126580>
- Milo, T., Korem Kohanim, Y., Toledano, Y., & Alon, U. (2023). Autoimmune thyroid diseases as a cost of physiological autoimmune surveillance. *Trends in immunology*, 44(5), 365–371. <https://doi.org/10.1016/j.it.2023.03.007>
- Mojadadi, A., Au, A., Salah, W., Witting, P., & Ahmad, G. (2021). Role for Selenium in Metabolic Homeostasis and Human Reproduction. *Nutrients*, 13(9), 3256. <https://doi.org/10.3390/nu13093256>

- Moustarah, F., & Daley, S. F. (2024). Dietary Iron. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. (Consultado em 15 de janeiro 2025)
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2021). Hashimoto's disease. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/hashimotos-disease> (Consultado em 11 de março 2025)
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2021). Graves' disease. National Institutes of Health. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/graves-disease#thyroid-surgery> (Consultado em 03 de fevereiro 2025)
- Negro, R., Greco, G., Mangieri, T., Pezzarossa, A., Dazzi, D., & Hassan, H. (2007). The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(4), 1263–1268. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1821>
- Nessel, T. A., & Gupta, V. (2023). Selenium. In StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557551/> (Consultado em 19 de janeiro 2025)
- Office of Dietary Supplements. (2022). *Vitamin D – Fact Sheet for Consumers*. U.S. Department of Health & Human Services, National Institutes of Health. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-Consumer/> (Consultado em 12 de maio 2025)
- Office of Dietary Supplements. (2024). *Selenium – Health Professional Fact Sheet*. U.S. Department of Health & Human Services, National Institutes of Health. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (Consultado em 07 de julho 2025)
- Office of Dietary Supplements. (2025). *Iron – Health Professional Fact Sheet*. U.S. Department of Health & Human Services, National Institutes of Health. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional/> (Consultado em 07 de julho 2025)
- Office of Dietary Supplements. (2025). *Vitamin D – Health Professional Fact Sheet*. U.S. Department of Health & Human Services, National Institutes of Health. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> (Consultado em 19 de janeiro 2025)
- Osowiecka, K., & Myszkowska-Ryciak, J. (2023). The Influence of Nutritional Intervention in the Treatment of Hashimoto's Thyroiditis-A Systematic Review. *Nutrients*, 15(4), 1041. <https://doi.org/10.3390/nu15041041>

- Palacios, C., & Gonzalez, L. (2014). Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 144 Pt A, 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003>
- Pasricha, S. R., Tye-Din, J., Muckenthaler, M. U., & Swinkels, D. W. (2021). Iron deficiency. *Lancet (London, England)*, 397(10270), 233–248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32594-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32594-0)
- Pasricha, S. R., Tye-Din, J., Muckenthaler, M. U., & Swinkels, D. W. (2021). Iron deficiency. *Lancet (London, England)*, 397(10270), 233–248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32594-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32594-0)
- Passali, M., Josefsen, K., Frederiksen, J. L., & Antvorskov, J. C. (2020). Current Evidence on the Efficacy of Gluten-Free Diets in Multiple Sclerosis, Psoriasis, Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Diseases. *Nutrients*, 12(8), 2316. <https://doi.org/10.3390/nu12082316>
- Passali, M., Josefsen, K., Frederiksen, J. L., & Antvorskov, J. C. (2020). Current Evidence on the Efficacy of Gluten-Free Diets in Multiple Sclerosis, Psoriasis, Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Diseases. *Nutrients*, 12(8), 2316. <https://doi.org/10.3390/nu12082316>
- Pirahanchi, Y., Toro, F., & Jialal, I. (2023). Physiology, Thyroid Stimulating Hormone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. (Consultado em 22 de janeiro 2025)
- Pokhrel, B., & Bhusal, K. (2023). Graves Disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. (Consultado em 15 de janeiro 2025)
- Prezioso, G., Giannini, C., & Chiarelli, F. (2018). Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Hormone research in paediatrics*, 90(2), 73–81. <https://doi.org/10.1159/000492129>
- Ravanbod, M., Asadipooya, K., Kalantarhormozi, M., Nabipour, I., & Omrani, G. R. (2013). Treatment of iron-deficiency anemia in patients with subclinical hypothyroidism. *The American journal of medicine*, 126(5), 420–424. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.12.009>
- Santos, L. R., Neves, C., Melo, M., & Soares, P. (2018). Selenium and Selenoproteins in Immune Mediated Thyroid Disorders. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 8(4), 70. <https://doi.org/10.3390/diagnostics8040070>
- Shini, S., Sultan, A., & Bryden, W. L. (2015). Selenium Biochemistry and Bioavailability: Implications for Animal Agriculture. *Agriculture*, 5(4), 1277–1288. <https://doi.org/10.3390/agriculture5041277>

- Shulhai, A. M., Rotondo, R., Petraroli, M., Patianna, V., Predieri, B., Iughetti, L., Esposito, S., & Street, M. E. (2024). The Role of Nutrition on Thyroid Function. *Nutrients*, *16*(15), 2496. <https://doi.org/10.3390/nu16152496>
- Simmonds, M. J., & Gough, S. C. (2004). Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond. *Clinical and experimental immunology*, *136*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02424.x>
- Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. (n.d.). Doença de Graves. SPEDM. <https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/doenca-de-graves> (Consultado em 15 de janeiro 2025)
- Sompayrac, L. (2019). How the immune system works (6th ed.). Wiley-Blackwell
- Szklarz, M., Gontarz-Nowak, K., Matuszewski, W., & Bandurska-Stankiewicz, E. (2022). Iron: Not Just a Passive Bystander in AITD. *Nutrients*, *14*(21), 4682. <https://doi.org/10.3390/nu14214682>
- Tang Møllehave, L., Knudsen, N., Linneberg, A., Bülow Pedersen, I., Ravn-Haren, G., Madsen, A. L., Carlé, A., Cerqueira, C., Krejbjerg, A., Rasmussen, L. B., Ovesen, L., Perrild, H., Sigurd, L. B., Thuesen, B. H., Vejbjerg, P., & Jørgensen, T. (2024). The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease (DanThyr): history and implications. *European thyroid journal*, *13*(3), e230230. <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0230>
- Tomer Y. (2014). Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annual review of pathology*, *9*, 147–156. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104713>
- Vargas-Uricoechea H. (2023). Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells*, *12*(6), 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918>
- Ventura, A., Neri, E., Ughi, C., Leopaldi, A., Città, A., & Not, T. (2000). Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *The Journal of pediatrics*, *137*(2), 263–265. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.107160>
- Vieira, I. H., Rodrigues, D., & Paiva, I. (2020). Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease-Cause, Consequence, or a Vicious Cycle?. *Nutrients*, *12*(9), 2791. <https://doi.org/10.3390/nu12092791>
- Wang, F., Li, C., Li, S., Cui, L., Zhao, J., & Liao, L. (2023). Selenium and thyroid diseases. *Frontiers in endocrinology*, *14*, 1133000. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1133000>

- Wang, F., Zhang, Y., Yuan, Z., Li, Y., Liu, S., Zeng, X., Qiu, X., Ye, L., & Huang, D. (2022). The association between iron status and thyroid hormone levels during pregnancy. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 74, 127047. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127047>
- Wass, J. A. H., Arlt, W., & Semple, R. K. (Eds.). (2022). Oxford textbook of endocrinology and diabetes (3rd ed.). Oxford University Press
- Wémeau, J. L., Klein, M., Sadoul, J. L., Briet, C., & Vélayoudom-Céphise, F. L. (2018). Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Annales d'endocrinologie*, 79(6), 599–607. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.09.002>
- World Health Organization. (2025). Anaemia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anaemia> (Consultado em 15 de janeiro 2025)
- Xu, M. Y., Cao, B., Yin, J., Wang, D. F., Chen, K. L., & Lu, Q. B. (2015). Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update. *Nutrients*, 7(5), 3813–3827. <https://doi.org/10.3390/nu7053813>
- Zhang, X., Liu, Z., Xia, L., Gao, J., Xu, F., Chen, H., Du, Y., & Wang, W. (2020). Clinical features of vitamin D deficiency in children: A retrospective analysis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 196, 105491. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105491>
- Zhao, R., Zhang, W., Ma, C., Zhao, Y., Xiong, R., Wang, H., Chen, W., & Zheng, S. G. (2021). Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *Frontiers in immunology*, 12, 574967. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.574967>