

Influência da vitamina D, selénio e microbiota na Tiroidite de Hashimoto - Revisão sistemática
Influence of vitamin D, selenium and microbiota on Hashimoto's Thyroiditis - Systematic review

Gabriela Maria Cunha Pires

ORIENTADO POR: Dr.ª Daniela Duarte

COORIENTADO POR: Prof.ª Doutora Cláudia Afonso

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2021



Resumo

A tiroidite de Hashimoto, é uma doença autoimune com fatores de risco genéticos, ambientais e individuais. Nos últimos anos, tem-se estudado o papel que alguns nutrientes e a microbiota poderão ter nesta doença. Assim, o objetivo desta revisão sistemática é sintetizar os possíveis impactos que a suplementação em vitamina D e selênio e a influência da microbiota poderão ter nestes pacientes. Esta revisão foi feita utilizando a metodologia Prisma. Realizou-se uma pesquisa no *Pubmed*, *Scopus* e *Web of Science*, sendo identificados um total de 425 artigos. Após a conclusão do processo de seleção, 11 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática. Os estudos investigaram o papel da suplementação de vitamina D e suplementação de selênio nos níveis de hormonas tiroideias, anticorpo anti-peroxidase tiroideia e anti-tiroglobulina e na hormona estimulante da tiroide e a composição da microbiota em pacientes com tiroidite de Hashimoto. A suplementação em vitamina D, parece reduzir os níveis da hormona estimulante da tiroide. A suplementação em selênio poderá ser benéfica na redução dos níveis de anticorpos e aumento dos níveis de T_3 , pela sua incorporação nas selenoproteínas da tiroide. A composição da microbiota dos pacientes com tiroidite de Hashimoto parece ser diferente, apresentando disbiose, crescimento abundante de bactérias e maior permeabilidade intestinal. Em conclusão, ainda não existe evidência robusta, para a formulação de recomendações quanto ao uso da suplementação com vitamina D e selênio em pacientes com tiroidite de Hashimoto e qual o impacto da composição da microbiota no desenvolvimento e formulação de novas estratégias terapêuticas nesta doença.

Palavras-chave: tiroidite de Hashimoto; suplementação; vitamina D; selênio; microbiota.

Abstract

Hashimoto's thyroiditis is an autoimmune disease with genetic, environmental and individual risk factors. In the last years, the role that some nutrients and microbiota may play in this disease has been studied. Thus, the aim of this systematic review is to synthesize the possible impacts that vitamin D and selenium supplementation and the influence of microbiota may have on patients with this disease. This review was carried out using the Prisma methodology. A search was performed in Pubmed, Scopus and Web of Science, identifying a total of 425 articles. After the selection process was complete, 11 studies were included in this systematic review. The studies investigated the role of vitamin D supplementation and selenium supplementation on the levels of thyroid hormones, thyroid peroxidase antibody, thyroglobulin antibody and thyroid stimulating hormone and the microbiota composition in patients with Hashimoto's thyroiditis. Vitamin D supplementation appears to reduce thyroid stimulating hormone levels. Selenium supplementation may be beneficial in reducing antibody levels and increasing T3 levels, through its incorporation into thyroid selenoproteins. The microbiota composition of patients with Hashimoto's thyroiditis appears to be different, with dysbiosis, abundant bacterial growth and greater intestinal permeability. In conclusion, there is still no robust evidence for the formulation of recommendations regarding the use of vitamin D and selenium supplementation in patients with Hashimoto's thyroiditis and what is the impact of microbiota composition in the development and formulation of new therapeutic strategies in this disease.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis; supplementation; vitamin D; selenium; microbiota.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

Anti-Tg - Anticorpo anti-tiroglobulina

Anti-TPO - Anticorpo anti-peroxidase tiroideia

ETA - *European Thyroid Association*

NOS - *Newcastle-Ottawa quality assessment scale*

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*

RoB 2 - *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*

T₃ - Triiodotironina

T₄ - Tiroxina

TH - Tiroidite de Hashimoto

TSH - Hormona Estimulante da Tireoide

Sumário

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	iii
Sumário	iii
1. Introdução	1
2. Metodologia.....	3
2.1 Desenho do estudo e estratégia de pesquisa.....	3
2.2 Critérios de elegibilidade	4
2.3 Seleção dos estudos e extração de dados	4
2.4 Avaliação da qualidade dos estudos	5
3. Resultados.....	5
3.1 Seleção dos estudos e características	5
3.2 Qualidade dos estudos incluídos	6
3.3 Estudos incluídos da suplementação em vitamina D.....	7
3.3.1 Dados demográficos dos participantes	7
3.3.2 Tipo de intervenção	7
3.3.3 Resultados referentes à suplementação em vitamina D.....	7
3.4 Estudos incluídos da suplementação em selénio	8
3.4.1 Dados demográficos dos participantes	8
3.4.2 Tipo de intervenção	8
3.4.3 Resultados referentes à suplementação em selénio	8
3.5 Estudos incluídos da microbiota	9
3.5.1 Dados demográficos dos participantes	9
3.5.2 Tipo de intervenção	9

3.5.3 Resultados referentes à microbiota	10
4. Discussão	10
4.1. Suplementação em vitamina D	11
4.2 Suplementação em selênio	12
4.3 Microbiota	13
5. Conclusão	15
Referências	16
Índice de anexos	20

1. Introdução

A tiroidite de Hashimoto (TH) foi descrita por *Hakaru Hashimoto* em 1912^(1, 2). É uma das doenças autoimunes mais comuns^(1, 3-7) afetando aproximadamente 5% da população em geral⁽²⁾, principalmente mulheres entre os 30 e os 60 anos, mas pode ser diagnosticada em qualquer fase do ciclo de vida, sendo o seu risco de desenvolvimento proporcional ao aumento da idade^(1, 3). Os fatores de risco desta doença são genéticos, ambientais e individuais^(1, 8). Os fatores genéticos, incluem genes de histocompatibilidade, proteínas reguladoras do sistema imunológico e genes específicos da tiroide⁽¹⁾. Os fatores ambientais, incluem excesso ou deficiência nutricional, exposição a metais pesados e toxinas, tais como bisfenóis, ftalatos, entre outros⁽¹⁾. Já os fatores individuais, estão relacionados com o sexo, idade e parentalidade⁽¹⁾. Os sintomas provocados pela TH, inicialmente não são agudos e específicos, podendo incluir mudanças no humor⁽¹⁾, depressão^(1, 9), pele seca^(1, 9), queda de cabelo^(1, 9), fadiga, alterações no peso corporal ou perturbação dos movimentos peristálticos⁽¹⁾.

Bioquimicamente, a TH é caracterizada por uma infiltração de células inflamatórias na glândula da tiroide^(8, 10) e pela produção excessiva de anticorpos contra a peroxidase tiroideia e tiroglobulina^(1-3, 11). Estas duas proteínas são essenciais na formação das hormonas da tiroide⁽¹⁰⁾, uma vez que, a peroxidase tiroideia catalisa a adição do iodo aos resíduos de tirosina da tiroglobulina, a partir do qual se forma a triiodotironina (T₃) e a tiroxina (T₄)⁽¹⁾. Desta forma, o aumento dos níveis destes anticorpos desencadeia uma destruição do tecido tiroideu, levando ao hipotireoidismo^(1, 10). O tratamento mais utilizado nesta doença, é a reposição hormonal, que consiste na toma de levotiroxina^(5, 12).

Nos últimos anos, tem vindo a ser estudado qual o papel que alguns nutrientes, nomeadamente o selénio e a vitamina D, poderão ter nesta doença e qual a composição da microbiota nestes doentes^(1, 13, 14).

A vitamina D, no corpo humano provém de duas fontes, a exógena, através da exposição solar, e a endógena, através dos alimentos^(1, 13). Exerce funções imunomoduladoras, sendo reguladora de vários processos imunomediados^(10, 13). Estudos recentes, têm analisado a existência de uma ligação entre a vitamina D e a TH. Isto porque, pacientes com TH apresentam níveis de vitamina D mais baixos^(1, 10), não havendo ainda consenso se estes níveis reduzidos são resultado da doença em si ou são parte da sua causa^(1, 13). Para além disso, os pacientes que apresentam défice de vitamina D, têm também níveis de anti-peroxidase tiroideia (Anti-TPO) e anti-tiroglobulina (Anti-Tg) mais elevados⁽¹⁰⁾.

O selénio é um micronutriente essencial, com funções antioxidantes e anti-inflamatórias⁽¹³⁾. A tiroide, é o órgão onde existe maior concentração de selénio, uma vez que, está incorporado em diversas enzimas que desempenham um papel importante na fisiologia da tiroide^(5, 12, 13). As principais são a glutathione peroxidase, que protege a tiroide contra o dano oxidativo, e as iodotironina deiodinases tipo I e II, que permitem a conversão da T₄ em T₃, na sua forma ativa^(12, 13). Havendo deficiência de selénio, estas enzimas não conseguem executar a sua função, resultando numa produção inadequada de T₃ e numa proteção ineficaz contra os danos oxidativos^(12, 13). Para além disso, alguns estudos^(5, 12, 13, 15), sugerem que a suplementação em selénio, em doentes com TH, pode reduzir os níveis de Anti-TPO e Anti-Tg e diminuir a dose de levotiroxina.

A microbiota intestinal, representa cerca de 70% dos microrganismos presentes no corpo humano⁽¹⁴⁾, que estabelecem uma relação simbiótica com o organismo⁽²⁾. A

composição da microbiota na população adulta, parece ser estável, podendo sofrer alterações dependendo dos hábitos alimentares, estado de saúde ou uso de drogas, resultando em disbiose^(1, 14). É também no intestino, que se encontram inúmeras células do sistema imune, em contacto muito próximo com a microbiota, e portanto, a ocorrência de uma disbiose, pode desencadear o aparecimento de doenças autoimunes, como é o caso da TH^(2, 14). Para além disso, em pacientes com TH, a flutuação das hormonas tiroideias, pode afetar a composição e a quantidade da microbiota intestinal⁽¹⁾.

Assim sendo, é objetivo desta revisão sistemática, através da evidência científica existente, sistematizar os possíveis impactos que a suplementação em vitamina D e a suplementação em selénio poderá ter em pacientes com TH e a influência da microbiota nesta doença.

2. Metodologia

2.1. Desenho do estudo e estratégia de pesquisa

Este estudo foi realizado segundo a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA)⁽¹⁶⁾.

A pesquisa foi efetuada, em três bases de dados, o *PubMed*, *Scopus* e a *Web of Science*. A pesquisa bibliográfica realizou-se com a ajuda de um especialista experiente em gestão e pesquisa de informação. A chave de pesquisa utilizada foi a combinação de vários termos como: ((“Vitamin D” AND supplement*) AND Hashimoto) NOT child*; ((“selenium” AND supplement*) AND hashimoto) NOT child*) e ((Microbiota OR microbiome OR flora) AND (gut OR intestinal)) AND

(hashimoto)). Não foi aplicada uma restrição de intervalo de tempo e foram selecionados artigos até início de junho de 2021.

2.2. Critérios de elegibilidade

Esta revisão sistemática, teve como critérios de elegibilidade, estudos que investigassem a influência da suplementação de vitamina D, de selênio em pacientes com TH e a composição da microbiota nesta doença. Os estudos seriam elegíveis se fossem randomizados controlados, experimentais sem randomização, de coorte, de caso-controle e estudos observacionais sem grupos de controle, como os transversais e série de casos. Para além disso, teriam de ser conduzidos em humanos, publicados até início de junho de 2021 e escritos em inglês.

Foram excluídos estudos, se não estivessem redigidos em inglês, se fossem realizados em crianças ou adultos com mais doenças para além da TH (ex.: doença de Graves, diabetes tipo I, doença celíaca ou doença inflamatória intestinal). Foram ainda excluídos protocolos, revisões sistemáticas, artigos de opinião, relatórios e estudos de revisão.

2.3. Seleção dos estudos e extração de dados

Após a pesquisa efetuada em cada uma das bases de dados, todos os estudos encontrados foram transferidos para o *Endnote 20*, sendo que numa primeira etapa, foram removidos os estudos duplicados. Numa fase posterior, foi realizada uma leitura ao título e resumos de cada estudo, para verificar se estavam de acordo com os critérios de elegibilidade descritos anteriormente. Após a seleção dos estudos a integrar a revisão sistemática, os quais respeitavam os critérios de elegibilidade, foram extraídos os seguintes dados de cada um: nome do primeiro

autor, ano de publicação, desenho do estudo, participantes, intervenção, duração, *outcomes*, métodos de avaliação e resultados.

2.4. Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade de cada estudo, foi realizada através da utilização das seguintes ferramentas: *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2) para estudos clínicos randomizados, a *Newcastle-Ottawa scale* adaptada para estudos transversais e a *Newcastle-Ottawa quality assessment scale* (NOS) para estudos caso-controlo e de coorte.

Na Rob 2, foram considerados 5 domínios de avaliação: processo de randomização, efeito de atribuição à intervenção, perda de dados nos resultados, medição dos resultados e seleção dos resultados. Na escala *Newcastle-Ottawa* adaptada para estudos transversais e na NOS para estudos caso controlo e de coorte foram consideradas 3 secções principais: seleção, comparabilidade e exposição/*outcome*.

A qualidade geral de cada estudo foi classificada como sendo de risco “baixo”, “elevado” ou com “algumas preocupações” na Rob 2 e de “elevada qualidade”, “elevado risco” e de “muito elevado risco” na escala *Newcastle-Ottawa* adaptada para estudos transversais e na NOS para estudos caso-controlo e de coorte.

3. Resultados

3.1. Seleção dos estudos e características

O processo de pesquisa, identificação e seleção dos estudos a incluir nesta revisão sistemática, encontram-se sintetizado no diagrama PRISMA, no anexo 1. Através da chave de pesquisa construída, foi realizada a pesquisa em 3 bases de dados, onde foram identificados 425 artigos: 124 no *PubMed*, 174 no *Scopus* e 127 na *Web*

of Science. Posteriormente, foram removidos todos os duplicados, através do *EndNote 20*, obtendo-se um total de 264 artigos. Destes, foram excluídos 232 artigos após leitura e análise do título e do resumo. Os restantes 32 artigos foram analisados, de forma a perceber se respeitavam os critérios de elegibilidade, tendo 21 sido excluídos. As razões para exclusão dos artigos foram: os participantes, desenho do estudo ou tipo de intervenção não cumpriam os critérios de elegibilidade ou não foi possível obter o texto integral do artigo. No total 11 artigos^(2, 10, 17-25) foram incluídos nesta revisão sistemática. Na tabela 1, 2 e 3, no anexo 2, encontram-se resumidas e sistematizadas as características de cada estudo. Esta revisão sistemática incluiu 4 estudos randomizados controlados^(10, 20-22), 3 estudos transversais^(2, 24, 25), 2 estudos randomizados^(19, 23), 1 estudo retrospectivo⁽¹⁷⁾ e 1 estudo de coorte⁽¹⁸⁾. O estudo com duração mais curta foi de 12 semanas e o com a duração mais longa foi de 3 anos. Dois artigos foram publicados em 2021^(22, 24), três artigos em 2020^(2, 17, 19), dois artigos em 2019^(10, 23), três artigos em 2017^(20, 21, 25) e um artigo em 2015⁽¹⁸⁾.

3.2. Qualidade dos estudos incluídos

Os resultados da análise do risco de viés dos estudos incluídos estão sumariados no anexo 3, nas tabelas 1 a 4. Nenhum estudo foi excluído, mesmo que fosse considerado de elevado ou de muito elevado risco. Dos 11 estudos, 3 foram considerados de baixo risco^(10, 20, 21), 1 mostrou algumas preocupações⁽²²⁾, 6 foram considerados de elevado risco^(2, 17, 19, 23-25) e 1 estudo foi considerado de muito elevado risco⁽¹⁸⁾.

3.3. Estudos incluídos da suplementação em vitamina D

3.3.1. Dados demográficos dos participantes

Os estudos⁽¹⁷⁻²⁰⁾ incluíram na sua maioria, homens e mulheres com TH, apesar da proporção de mulheres ser mais elevada, havendo apenas um estudo⁽¹⁰⁾ com mulheres, exclusivamente, como participantes. Nos estudos foram analisados adultos, num intervalo mínimo de 18 e máximo de 65 anos.

3.3.2. Tipo de intervenção

Dois dos estudos^(10, 18) avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D, em pacientes com TH nos níveis de anticorpos da tiroide, nas hormonas tiroideias e na hormona estimulante da tiroide (TSH). Um⁽¹⁷⁾ apenas se focou na modificação dos níveis de TSH, outro⁽²⁰⁾ nos níveis de TSH e anti-TPO, e um⁽¹⁹⁾, para além da TSH e anti-TPO, ainda avaliou o efeito nos níveis de T₄. A duração da intervenção de cada estudo variou entre 12 semanas, 3 meses, 4 meses, 6 meses e 3 anos.

3.3.3. Resultados referentes à suplementação em vitamina D

Os estudos^(10, 18) que avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D nos níveis de anticorpos da tiroide, nas hormonas tiroideias e na TSH, não verificaram diferenças significativas nos níveis das hormonas tiroideias, sendo que num deles houve uma diminuição significativa dos níveis de anti-TPO⁽¹⁸⁾ e no outro uma diminuição significativa nos níveis de TSH e anti-Tg dentro do grupo que foi suplementado em vitamina D⁽¹⁰⁾, deixando esta diferença de existir quando se comparava o grupo controlo ao da vitamina D. O estudo que avaliou o efeito da suplementação na vitamina D nos níveis de TSH entre doentes com e sem TH, não verificou diferenças significativas entre os dois grupos, apenas houve uma diminuição significativa dos níveis de TSH dentro do grupo com TH que foi

suplementado com concentrações mais elevadas de vitamina D⁽¹⁷⁾. O estudo que avaliou a suplementação de vitamina D nos níveis de TSH e anti-TPO, não encontrou diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo com a suplementação⁽²⁰⁾. Já o estudo que avaliou o efeito desta suplementação, nos níveis de TSH, anti-TPO e T₄, verificou uma diminuição significativa nos níveis de TSH e um aumento significativo nos níveis de anti-TPO e T₄⁽¹⁹⁾.

3.4. Estudos incluídos da suplementação em selénio

3.4.1. Dados demográficos dos participantes

Na sua grande maioria, os estudos^(22, 23) incluíram homens e mulheres com TH, havendo apenas um estudo⁽²¹⁾ em que foram incluídas, exclusivamente mulheres, como participantes. As idades variaram de um mínimo de 17 anos a um máximo de 78 anos.

3.4.2. Tipo de intervenção

Um dos estudos avaliou o efeito da suplementação de selénio, em pacientes com TH nos níveis de anticorpos da tiroide, na TSH, nas selenoproteínas da tiroide e nas células T reguladoras⁽²²⁾. Um avaliou o efeito desta mesma suplementação, nos níveis de anti-TPO, TSH e hormonas tiroideias⁽²¹⁾. E outro, apenas avaliou este efeito nos níveis de anti-TPO⁽²³⁾. A duração da intervenção de cada estudo variou entre 6 meses e 1 ano.

3.4.3. Resultados referentes à suplementação em selénio

O estudo que avaliou o efeito da suplementação de selénio, em pacientes com TH nos níveis de anticorpos da tiroide, na TSH, nas selenoproteínas da tiroide e nas células T reguladoras, verificou um aumento significativo nos níveis de glutathione peroxidase, selenoproteínas e em algumas células T reguladoras e uma redução significativa nos níveis de anticorpos anti-TPO e anti-Tg e nos níveis de TSH no

grupo com suplementação quando comparado ao controlo⁽²²⁾. Este estudo verificou ainda, uma redução significativa nos níveis de anticorpos e TSH, nos pacientes que apresentavam deficiência em selénio e hipotireoidismo e uma redução significativa nos níveis de anti-Tg nos que tinham eutireoidismo⁽²²⁾. O estudo que avaliou o efeito da suplementação em selénio nos níveis de anticorpos anti-TPO, TSH e hormonas tiroideias, verificou que no grupo a receber suplementação houve um aumento significativo da T₃, aos 3 e 6 meses de suplementação e redução significativa da T₄, mas apenas aos 3 meses. Já no grupo controlo houve uma redução significativa da T₃ aos 3 e 6 meses⁽²¹⁾. O estudo que avaliou o efeito da suplementação de diferentes concentrações de selénio nos níveis de anti-TPO, verificou uma diminuição de 50% ou mais nos níveis destes anticorpos em todos os grupos⁽²³⁾.

3.5. Estudos incluídos da microbiota

3.5.1. Dados demográficos dos participantes

Os estudos^(24, 25), na sua grande maioria incluíram, adultos com TH e adultos saudáveis, de ambos os sexos, sendo que apenas um dos estudos⁽²⁾, tinha como participantes, exclusivamente, mulheres. As idades variaram de um mínimo de 18 anos a um máximo de 82 anos.

3.5.2. Tipo de intervenção

Dois dos estudos, avaliaram a composição da microbiota em pacientes com TH em comparação com indivíduos saudáveis^(2, 25). O outro estudo, de igual forma comparou indivíduos com TH e saudáveis, mas focou-se na composição da microbiota, nos hábitos alimentares e também, na permeabilidade intestinal⁽²⁴⁾.

3.5.3. Resultados referentes à microbiota

Um dos estudos que avaliou a composição da microbiota de doentes com TH em comparação com saudáveis, verificou uma menor riqueza de diversidade na microbiota dos pacientes com TH, sendo esta riqueza ainda menor quando os pacientes tinham hipotireoidismo⁽²⁾. Para além disso, ainda verificou que os pacientes com hipotireoidismo, tinham presente na sua microbiota uma bactéria, envolvida na regulação negativa de processos celulares, ambientais, genéticos e metabólicos⁽²⁾. O outro, verificou a presença de bactérias oportunistas em pacientes com TH⁽²⁵⁾. E as *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* estavam significativamente reduzidas nos pacientes com TH, havendo também um crescimento excessivo de bactérias nestes pacientes⁽²⁵⁾. O estudo que avaliou a composição da microbiota, os hábitos alimentares e a permeabilidade intestinal, verificou um aumento significativo de *Bacteroides* e uma redução significativa das *Bifidobacterium* nos pacientes com TH quando comparados aos saudáveis⁽²⁴⁾. Quanto aos hábitos alimentares verificou ainda, diferenças significativas no consumo de vegetais, fruta, proteína, produtos lácteos, gordura saturada e hidratos de carbono entre os dois grupos. Relativamente à permeabilidade intestinal, foi encontrado uma maior concentração de zonulina em pacientes com TH⁽²⁴⁾.

4. Discussão

Nesta revisão foi sumariada a evidência existente sobre o efeito da suplementação de vitamina D, selénio e o papel da microbiota em pacientes com TH, tendo sido identificados 11 estudos que satisfaziam os critérios de elegibilidade. Relativamente, à qualidade dos estudos incluídos, apesar de alguns serem considerados de baixo risco, é importante mencionar que existem vários estudos

incluídos nesta revisão sistemática com elevado risco de viés, e que por isso podem limitar a interpretação dos resultados.

4.1. Suplementação em vitamina D

Nos últimos anos, tem sido verificado que pacientes com TH tem níveis de vitamina D mais baixos em comparação com pessoas saudáveis^(7, 26-28), e que por isso a suplementação nesta vitamina, poderá ser benéfica nestes doentes, devido ao seu papel imunomodulador^(13, 27-30), podendo reduzir os níveis de anticorpos da tiroide^(13, 28, 31, 32).

No entanto, os resultados dos estudos analisados nesta revisão, demonstraram evidências, ainda não conclusivas sobre os possíveis benefícios desta suplementação nos pacientes com TH. Verificou-se, em alguns dos estudos uma diminuição dos níveis de anti-TPO e anti-Tg, mas apenas dentro do grupo de intervenção, sendo que outro estudo demonstrou o contrário, com o aumento dos níveis de anti-TPO e T₄ no grupo suplementado e um dos estudos não mostrou diferenças significativas nos níveis de anticorpos ou de TSH. Em três dos estudos, os níveis de TSH diminuíram significativamente, com a suplementação, no entanto, estes resultados devem ser interpretados com prudência, visto que em alguns dos estudos esta diminuição, apenas se verificou, dentro do grupo de intervenção, em estudos sem grupo de controlo ou quando a dose de vitamina D era elevada. Este efeito da vitamina D, nos níveis de TSH, poderá dever-se, ao facto desta vitamina conseguir modular a secreção hipofisária de TSH, através da sua ligação a locais específicos⁽³³⁾ ou devido à sua capacidade de suprimir a secreção de TSH⁽³⁴⁾.

No entanto, estes estudos apresentam alguns riscos de viés que podem limitar a interpretação dos resultados, nomeadamente a falta de um grupo de controlo e a não randomização da amostra. Para além disso, é importante salientar outras limitações, particularmente amostras pequenas e diferentes tempos de seguimento, o que contribui para a dificuldade de obter um resultado conclusivo e pode levar a diferentes efeitos nos resultados a serem medidos.

Desta forma, são necessários mais estudos randomizados controlados, com presença de placebo e dupla ocultação, contendo uma amostra e tempo de seguimento mais elevado, para corroborar os possíveis benefícios desta suplementação na TH, nomeadamente na diminuição dos níveis de anticorpos e TSH.

4.2. Suplementação em selénio

O selénio desempenha um papel relevante, através da sua incorporação nas várias selenoproteínas, na homeostasia das hormonas tiroideias e na função da tiroide^(12, 13, 35). Nos últimos anos, tem vindo a ser sugerido um possível benefício da suplementação de selénio em pacientes com TH, pelo seu papel na produção de T₃⁽¹²⁾, na redução dos níveis de anticorpos^(12, 36-38) e controlo da dose de levotiroxina^(12, 37). Em 2018, um estudo realizado aos membros da *European Thyroid Association* (ETA)⁽³⁹⁾, verificou, que ainda não havia evidência científica que justificasse, a suplementação de selénio em pacientes com TH, e que esta poderia ser benéfica, mas apenas em pacientes que não tomam levotiroxina. No entanto, nas diretrizes atuais da ETA, a suplementação em selénio não é recomendada a pacientes com TH⁽³⁹⁾.

Os estudos incluídos nesta revisão, demonstraram uma redução significativa dos níveis de anticorpos, TSH e aumento significativo dos níveis de T₃ e das

selenoproteínas. Um dos estudos, quando estratificou a amostra por nível basal de selénio ou função da tiroide, verificou que havia uma diminuição significativa dos níveis de anticorpos e TSH naqueles com deficiência de selénio e com hipotireoidismo.

No entanto, estes estudos apresentam riscos de viés que podem afetar a interpretação dos resultados, como a falta de um grupo controlo, de placebo e de dupla ocultação. Ainda existem algumas limitações, nomeadamente, o reduzido tamanho da amostra, curto tempo de seguimento e a heterogeneidade entre os estudos, no que concerne à toma de levotiroxina e à função da tiroide. Tudo isto, poderá contribuir para a dificuldade de obter um resultado conclusivo e produzir diferentes impactos nos resultados a serem medidos.

A suplementação em selénio, poderá ser benéfica em pacientes com TH, principalmente naqueles com deficiência neste mineral e com hipotireoidismo, quer na redução dos níveis de anticorpos, quer no aumento dos níveis de T_3 , em parte pela sua incorporação nas selenoproteínas da tiroide. No entanto, estes resultados devem ser interpretados com precaução, sendo necessários mais estudos, especialmente controlados randomizados, com placebo, dupla ocultação e amostras maiores para se confirmar os benefícios desta suplementação a longo prazo e qual o seu papel no controlo da dose de levotiroxina, em doentes com TH.

4.3. Microbiota

Apesar, dos exatos mecanismos que levam ao desenvolvimento da TH, ainda não terem sido clarificados, tem-se sugerido que a composição da microbiota poderá exercer um efeito na tiroide e no sistema imunológico⁽⁴⁰⁾. Isto porque, a microbiota está em contacto próximo com várias células e tecidos do sistema

imunitário^(1, 14), desta forma em casos de disbiose, poderá existir uma estimulação de processos autoimunes⁽¹⁾, provocando inflamação e redução da tolerância imunológica⁽⁴⁰⁾. Os pacientes com TH também têm um maior risco de desenvolver disbiose, uma vez que as flutuações nos níveis das hormonas tiroideias, afetam a composição da microbiota, podendo ainda, haver um crescimento excessivo de bactérias intestinais^(1, 14) e aumento da permeabilidade intestinal⁽⁴⁰⁾. Adicionalmente, a microbiota poderá ter efeito em alguns neurotransmissores, como a dopamina, podendo inibir a TSH⁽⁴⁰⁾.

A evidência dos estudos incluídos nesta revisão, demonstraram a existência de um crescimento excessivo de bactérias intestinais em pacientes com TH, quando comparados com indivíduos saudáveis. Quanto ao tipo de bactérias, nos pacientes com TH, parece haver uma maior prevalência de bactérias oportunistas e uma redução significativa de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, duas bactérias que exercem benefícios fisiológicos no corpo e que estão na composição dos probióticos⁽²⁵⁾. Num dos estudos, quando se estratificou a amostra por função da tiroide, verificou-se que os com hipotireoidismo tinham presente na sua microbiota um grupo de bactérias correlacionadas com a regulação negativa de processos celulares, genéticos e ambientais. Quanto à permeabilidade intestinal, um dos estudos, constatou concentrações de zonulina significativamente maiores nos pacientes com tiroidite de Hashimoto, comprovando-se o aumento da permeabilidade intestinal.

Desta forma, a composição da microbiota dos pacientes com TH parece ser diferente da dos indivíduos saudáveis, apresentando disbiose, crescimento abundante de bactérias e maior permeabilidade intestinal, o que poderá significar a existência de uma ligação direta entre a microbiota e a tiroide.

No entanto, estes estudos apresentam algumas limitações, que podem afetar a interpretação dos resultados, nomeadamente tamanho amostral reduzido, a não existência de randomização e a heterogeneidade entre os estudos, no que diz respeito, à função da tiroide e ao tipo de critérios de exclusão.

Assim, em investigações futuras, deveriam ser realizados estudos randomizados controlados, para se perceber o impacto exato da microbiota no desenvolvimento da TH e qual o papel da alimentação e dos probióticos na modulação da microbiota destes pacientes.

5. Conclusão

A suplementação com vitamina D e selénio, poderá ser benéfica na diminuição dos níveis de anticorpos e TSH na TH e a composição da microbiota parece estar interligada com o desenvolvimento desta doença. No entanto, estes resultados devem ser interpretados com precaução, devido ao elevado risco de viés e heterogeneidade em alguns estudos. Assim, esta revisão sistemática, sugere que ainda não existe evidência científica suficiente, para a formulação de recomendações clínicas quanto ao uso da suplementação de vitamina D e selénio em pacientes com TH e qual o impacto da composição da microbiota no desenvolvimento e formulação de novas estratégias terapêuticas nesta doença. No futuro, é necessário, o desenvolvimento de estudos randomizados controlados, com placebo, de forma a fornecer um grau de evidência superior, em relação à suplementação de vitamina D, selénio e à influência da microbiota na TH.

Referências

1. Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med*. 2020; 27(2):184-93.
2. Liu S, An Y, Cao B, Sun R, Ke J, Zhao D. The Composition of Gut Microbiota in Patients Bearing Hashimoto's Thyroiditis with Euthyroidism and Hypothyroidism. *Int J Endocrinol*. 2020; 2020:5036959.
3. Hadizadeh Riseh S, Abbasalizad Farhang M, Mobasseri M, Asghari Jafarabadi M. The relationship between thyroid hormones, antithyroid antibodies, anti-tissue transglutaminase and anti-gliadin antibodies in patients with hashimoto's thyroiditis. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2017; 13(2):174-79.
4. Wojtas N, Wadolowska L, Bandurska-Stankiewicz E. Evaluation of Qualitative Dietary Protocol (Diet4Hashi) Application in Dietary Counseling in Hashimoto Thyroiditis: Study Protocol of a Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(23)
5. Qiu Y, Xing Z, Xiang Q, Yang Q, Zhu J, Su A. Insufficient evidence to support the clinical efficacy of selenium supplementation for patients with chronic autoimmune thyroiditis. *Endocrine*. 2021
6. Ruggeri RM, Giovinazzo S, Barbalace MC, Cristani M, Alibrandi A, Vicchio TM, et al. Influence of Dietary Habits on Oxidative Stress Markers in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2021; 31(1):96-105.
7. Štefanić M, Tokić S. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to Hashimoto's thyroiditis: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of observational studies. *Eur J Nutr*. 2020; 59(3):859-72.
8. Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res*. 2015; 47(10):702-10.
9. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014; 13(4-5):391-7.
10. Chahardoli R, Saboor-Yaraghi AA, Amouzegar A, Khalili D, Vakili AZ, Azizi F. Can Supplementation with Vitamin D Modify Thyroid Autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and Thyroid Profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res*. 2019; 51(5):296-301.

11. Kalićanin D, Brčić L, Ljubetić K, Barić A, Gračan S, Brekalo M, et al. Differences in food consumption between patients with Hashimoto's thyroiditis and healthy individuals. *Sci Rep*. 2020; 10(1):10670.
12. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J*. 2014; 3(1):25-31.
13. Lontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med*. 2017; 20(1):51-56.
14. Virili C, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S, Centanni M. Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018; 19(4):293-300.
15. Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MWA. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations [Article]. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87(4):1687-91.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009; 339:b2535.
17. Villa A, Corsello A, Cintoni M, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM, et al. Effect of vitamin D supplementation on TSH levels in euthyroid subjects with autoimmune thyroiditis. *Endocrine*. 2020; 70(1):85-91.
18. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med*. 2015; 18(3):222-7.
19. Behera KK, Saharia GK, Hota D, Sahoo DP, Sethy M, Srinivasan A. Effect of Vitamin D Supplementation on Thyroid Autoimmunity among Subjects of Autoimmune Thyroid Disease in a Coastal Province of India: A Randomized Open-label Trial. *Niger Med J*. 2020; 61(5):237-40.
20. Anaraki PV, Aminorroaya A, Amini M, Feizi A, Iraj B, Tabatabaei A. Effects of Vitamin D deficiency treatment on metabolic markers in Hashimoto thyroiditis patients. *J Res Med Sci*. 2017; 22:5.

21. Esposito D, Rotondi M, Accardo G, Vallone G, Conzo G, Docimo G, et al. Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial. *J Endocrinol Invest*. 2017; 40(1):83-89.
22. Hu Y, Feng W, Chen H, Shi H, Jiang L, Zheng X, et al. Effect of selenium on thyroid autoimmunity and regulatory T cells in patients with Hashimoto's thyroiditis: A prospective randomized-controlled trial. *Clin Transl Sci*. 2021
23. Manevska N, Stojanoski S, Makazlieva T. Selenium Treatment Effect in Auto-Immune Hashimoto Thyroiditis in Macedonian Population. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2019; 9(1-2):22-28.
24. Cayres LCD, de Salis LVV, Rodrigues GSP, Lengert AV, Biondi APC, Sargentini LDB, et al. Detection of Alterations in the Gut Microbiota and Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12
25. Ishaq HM, Mohammad IS, Guo H, Shahzad M, Hou YJ, Ma C, et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients [Article]. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017; 95:865-74.
26. Chao G, Zhu Y, Fang L. Correlation Between Hashimoto's Thyroiditis-Related Thyroid Hormone Levels and 25-Hydroxyvitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:4.
27. Ke W, Sun T, Zhang Y, He L, Wu Q, Liu J, et al. 25-Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, but not Graves' disease is relatively deficient. *Endocr J*. 2017; 64(6):581-87.
28. Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*. 2015; 7(4):2485-98.
29. Fang F, Chai Y, Wei H, Wang K, Tan L, Zhang W, et al. Vitamin D deficiency is associated with thyroid autoimmunity: results from an epidemiological survey in Tianjin, China. *Endocrine*. 2021
30. Botelho IMB, Moura Neto A, Silva CA, Tambascia MA, Alegre SM, Zantut-Wittmann DE. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status. *Endocr J*. 2018; 65(10):1029-37.

31. Wang S, Wu Y, Zuo Z, Zhao Y, Wang K. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine*. 2018; 59(3):499-505.
32. Zhao R, Zhang W, Ma C, Zhao Y, Xiong R, Wang H, et al. Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *Front Immunol*. 2021; 12:574967.
33. Sar M, Stumpf WE, DeLuca HF. Thyrotropes in the pituitary are target cells for 1,25 dihydroxy vitamin D₃. *Cell Tissue Res*. 1980; 209(1):161-6.
34. Smith MA, McHenry C, Oslapas R, Hofmann C, Hessel P, Paloyan E. Altered TSH levels associated with increased serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃: a possible link between thyroid and parathyroid disease. *Surgery*. 1989; 106(6):987-91.
35. Rostami R, Nourooz-Zadeh S, Mohammadi A, Khalkhali HR, Ferns G, Nourooz-Zadeh J. Serum Selenium Status and Its Interrelationship with Serum Biomarkers of Thyroid Function and Antioxidant Defense in Hashimoto's Thyroiditis. *Antioxidants*. 2020; 9(11)
36. Zuo Y, Li Y, Gu X, Lei Z. The correlation between selenium levels and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(4):4398-408.
37. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*. 2010; 20(10):1163-73.
38. Fan Y, Xu S, Zhang H, Cao W, Wang K, Chen G, et al. Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014:904573.
39. Winther KH, Papini E, Attanasio R, Negro R, Hegedüs L. A 2018 European Thyroid Association Survey on the Use of Selenium Supplementation in Hashimoto's Thyroiditis. *Eur Thyroid J*. 2020; 9(2):99-105.
40. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients*. 2020; 12(6)

Índice de anexos

Anexo 1 21

Anexo 2 22

Anexo 3 27

Anexo 1

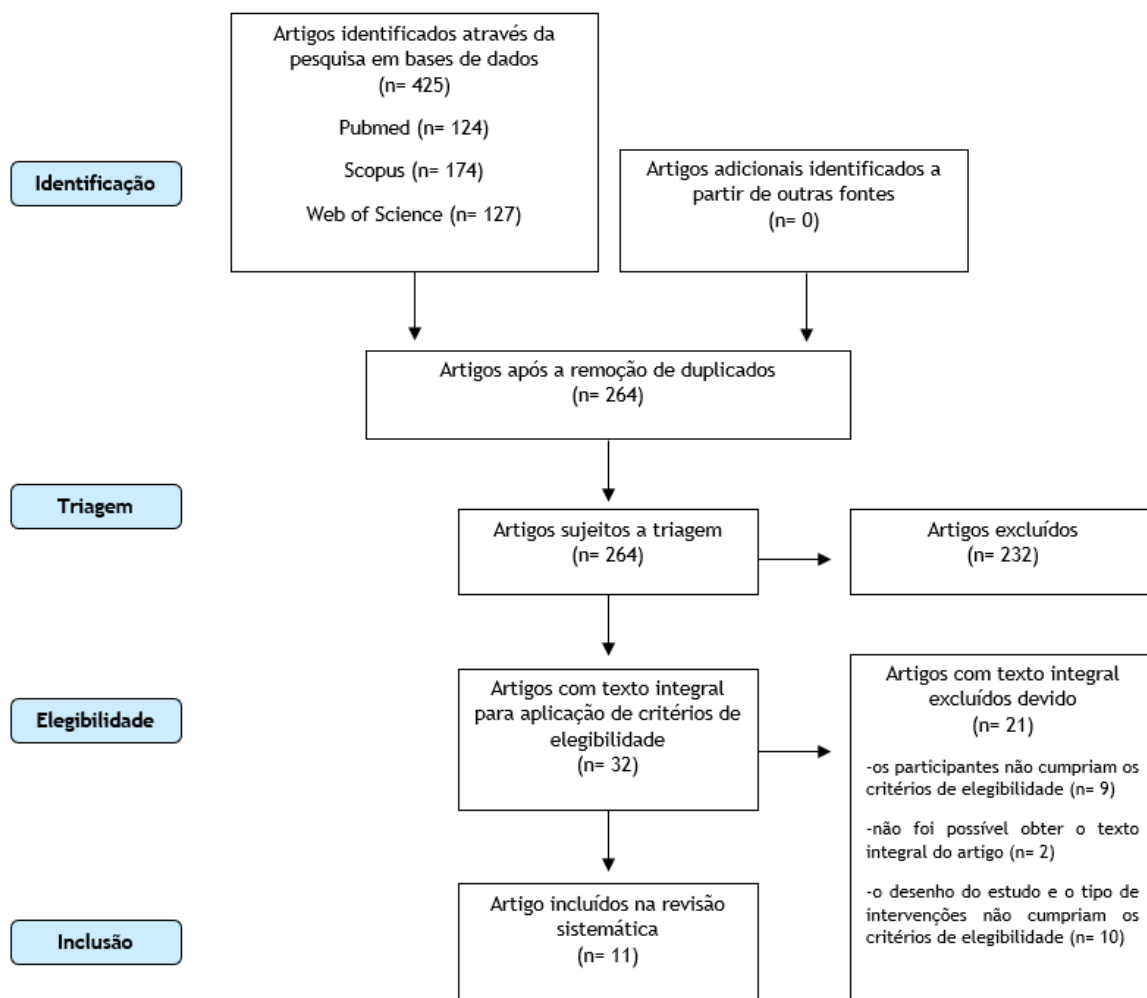


Figura 1 - Diagrama dos *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) indicando o número de artigos identificados, sujeitos a triagem, incluídos e excluídos.

Anexo 2

Tabela I - Características dos estudos incluídos da suplementação de vitamina D.

Suplementação em vitamina D						
Autor e ano	Desenho do estudo e participantes	Intervenção	Duração	Outcomes	Métodos de avaliação	Resultados
R. Chahardoli ⁽¹⁰⁾ 2019	Estudo randomizado controlado. 42 mulheres com tiroidite de Hashimoto e idades entre 18 e 48 anos.	Grupo de intervenção: 50.000 IU de colecalciferol semanalmente Placebo: um comprimido placebo (óleo comestível de parafina) semanalmente (40 participantes completaram o estudo)	3 meses	Verificar o efeito da suplementação de vitamina D nos níveis de anti-TPO e anti-Tg, na TSH e nas hormonas T ₃ e T ₄ .	-Amostras sanguíneas. -Questionário às 24h e 48h anteriores. -Contagem do tempo de exposição solar diário.	Comparação antes e depois da intervenção: - Os níveis de vitamina D e cálcio aumentaram significativamente ($p<0,001$), mas apenas dentro do grupo de intervenção -Os níveis de TSH e anticorpos anti-Tg, diminuíram significativamente ($p=0,027$ e $p=0,009$), mas apenas dentro do grupo de intervenção -No grupo, placebo, os níveis de T ₄ , diminuíram significativamente ($p=0,008$). -Entre os dois grupos, não houve diferenças significativas nos níveis de anticorpos, TSH, T ₃ e T ₄ .
A. Villa ⁽¹⁷⁾ 2020	Estudo retrospectivo. 198 participantes com eutiroidismo, deficiência em vitamina D e a fazer suplementação de colecalciferol. Média de idade de 49 ± 15 anos	Grupo de intervenção: 95 participantes com diagnóstico de tiroidite Hashimoto, divididos em 3 grupos consoante a dose de suplementação de vitamina D mensal, (0 - 25000 IU); (26000 - 99000 IU); (100000 IU). Grupo controlo: 103 participantes sem tiroidite de Hashimoto, divididos em 3 grupos consoante a dose de suplementação de vitamina D mensal, (0 - 25000 IU); (26000 - 99000 IU); (100000 IU).	3 meses a 3 anos (até serem atingidos níveis de vitamina D adequados (> 30 ng/ml))	Verificar o efeito da suplementação de vitamina D nos níveis de TSH entre indivíduos com e sem tiroidite de Hashimoto. Verificar se as possíveis variações de TSH, estavam associadas a uma dose específica mensal de colecalciferol.	-	Comparação antes e depois da intervenção: -Sem diferenças significativas quanto aos níveis de TSH entre os dois grupos. -Quando divididos por doses de vitamina D, no grupo com tiroidite de Hashimoto verificou-se uma descida significativa ($p=0,028$) dos níveis de TSH, naqueles suplementados com a dose mais elevada de colecalciferol.
E. E. Mazokopakis ⁽¹⁸⁾ 2015	Estudo coorte. 218 participantes com tiroidite de Hashimoto, eutiroidismo e a tomar ou não medicação. Média de idades de $35,3 \pm 8,5$ anos	Do total de participantes, 186 tinham deficiência em vitamina D e foram suplementados com 1200 a 4000 IU de colecalciferol, diariamente.	4 meses	Avaliar o efeito da suplementação em vitamina D nos níveis de anti-TPO, anti-Tg, TSH e T ₄ .	-Parâmetros antropométricos. -Ultrasom à tiroide. -Concentrações séricas de vitamina D, TSH, T ₄ e anticorpos medidos pelo método de imunoensaio quimioluminescente de micropartículas.	Comparação antes e depois da intervenção: -No início do estudo, verificou-se uma correlação negativa entre os níveis séricos de vitamina D e os níveis de anti-TPO ($r=-0,43$, $p<0,001$) -Nos participantes que receberam vitamina D, verificou-se uma diminuição significativa ($p<0,001$) nos níveis de anti-TPO. -Não houve diferenças significativas, naqueles suplementados com vitamina D, quanto aos níveis de anti-Tg, TSH e T ₄ .
K. K. Behera ⁽¹⁹⁾ 2020	Estudo clínico randomizado. 51 participantes com tiroidite de	Os participantes foram suplementados com 60000 IU de vitamina D ₃ , semanalmente	6 meses	Avaliar o efeito da suplementação em vitamina D, nos níveis de anti-	-Os níveis de vitamina D, T ₄ , TSH e anti-TPO foram medidos	Comparação antes e depois da intervenção: -Verificou-se um aumento significativo ($p=0,001$) nos

	Hashimoto, deficiência em vitamina D e com hipotireoidismo. Idades compreendidas entre os 18 e 65 anos.	durante 8 semanas. E posteriormente, essa dose passou a ser mensal, durante os 4 meses seguintes. (23 participantes completaram o estudo)		TPO, TSH e T ₄ em indivíduos com tireoidite de Hashimoto, deficiência em vitamina D e hipotireoidismo.	através de um sistema de imunoensaio por quimioluminescência.	níveis de anti-TPO e T ₄ e uma redução significativa (p=0,005) nos níveis de TSH, após os 6 meses de suplementação.
P. V. Anaraki ⁽²⁰⁾ 2017	Estudo randomizado controlado. 120 participantes com eutireoidismo ou hipotireoidismo. Média de idades do grupo de intervenção é de 43,55 anos e do grupo controlo é de 44,12 anos.	Grupo de intervenção: 33 pacientes a receber 50000 UI de vitamina D semanalmente Grupo controlo: 32 participantes receberam um placebo (56 participantes completaram o estudo)	12 semanas	Avaliar o efeito da suplementação em vitamina D, nos níveis de anti-TPO e TSH em indivíduos com tireoidite de Hashimoto com eutireoidismo ou hipotireoidismo e deficiência em vitamina D.	-Amostras sanguíneas -Parâmetros antropométricos. -Os níveis de TSH e anti-TPO foram medidos através de um sistema de imunoensaio por quimioluminescência.	Comparação antes e depois da intervenção: -Não foi observada nenhuma diferença significativa entre os dois grupos, quanto aos níveis de TSH e anti-TPO. -Não foi observada nenhuma diferença significativa quando analisados os grupos individualmente, quanto aos níveis de TSH e anti-TPO.

Tabela II - Características dos estudos incluídos da suplementação de selénio.

Suplementação em selénio						
Autor e ano	Desenho do estudo e participantes	Intervenção	Duração	Outcomes	Métodos de avaliação	Resultados
D. Esposito ⁽²¹⁾ 2017	Estudo clínico randomizado controlado. 76 mulheres com tireoidite de Hashimoto, a não tomar levotiroxina e com eutireoidismo. Idades compreendidas entre 17 e 64 anos.	Grupo de intervenção: 38 participantes receberam 166 ug de L-selenometionina por dia. Grupo controlo: 38 participantes receberam um placebo.	6 meses	Avaliar o efeito da suplementação de selénio nos níveis de hormonas da tireoide, anti-TPO, na TSH e na ecogenicidade da tireoide. Avaliar o possível efeito da suplementação em selénio nos mecanismos autoimunes, através da medição dos níveis de CXCL10.	-Amostras sanguíneas -Os níveis de CXCL10 foram medidos usando kits comerciais. -Os níveis de hormonas tiroideias, TSH e anti-TPO foram medidos através de um sistema de imunoensaio. -Ultrassom à tireoide.	Comparação antes e depois da intervenção: -Dentro do grupo de intervenção, verificou-se um aumento significativo nos níveis de T ₃ (p<0,04), após 3 e 6 meses da suplementação com selénio. E os níveis de T ₄ diminuiram significativamente (p<0,03), após 3 meses de suplementação, mas não após os 6 meses. -Dentro do grupo de controlo, foi observada uma diminuição significativa dos níveis de T ₃ (p<0,02), após 3 e 6 meses de estudo. -Não houve diferenças significativas nos níveis de TSH e anti-TPO, entre os dois grupos e dentro de cada grupo. -Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos, após a intervenção, nos ultrassons da tireoide e nos níveis de CXCL10.
Y. Hu ⁽²²⁾ 2021	Estudo clínico randomizado controlado. 155 participantes	Do total de 126 participantes, 90 tinham tireoidite de Hashimoto e 36 eram indivíduos saudáveis.	6 meses	Avaliar o efeito da suplementação de selénio nos níveis de anti-TPO e anti-Tg.	-Amostras sanguíneas. -Os níveis de hormonas tiroideias, TSH e anti-TPO e anti-Tg foram medidos através de um	Comparação antes e depois da intervenção: - Verificou-se um aumento significativo das selenoproteínas no grupo de

	foram recrutados, mas apenas 126 indivíduos completaram o estudo. Média de idades do grupo de intervenção era de 39,4 anos e do grupo de controlo era de 37,8 anos.	Os pacientes com tiroidite de Hashimoto foram divididos em dois grupos: Grupo de intervenção: 43 pacientes com tiroidite de Hashimoto a receber 200 ug/dia de levedura de selénio. Grupo controlo: 47 pacientes com tiroidite de Hashimoto que não receberam tratamento.		Avaliar o efeito da suplementação em selénio nos níveis de hormonas tiroideias, no número e função das células T reguladoras, nos níveis de selenoproteínas e de iodo urinário.	sistema de imunoensaio. -Ultrassom à tiroide. -Níveis de selénio e selenoproteínas medidos através de, espectrometria de massa e ensaio de imunoabsorção, respetivamente. -Análise das células Treg através de citometria de fluxo.	intervenção quando comparados com o controlo (p = 0,028 e p = 0,007) -Houve uma redução significativa dos níveis de anti-TPO e anti-Tg e TSH no grupo de intervenção quando comparado com o grupo controlo (p = 0,001). -Sem diferenças significativas quanto aos níveis de hormonas tiroideias entre os dois grupos. Posteriormente, os grupos foram divididos por níveis de selénio (com e sem deficiência em selénio) e função da tiroide (eutiroidismo e hipotiroidismo). -No grupo de intervenção e com deficiência de selénio, verificou-se uma redução significativa nos níveis de anti-TPO, anti-Tg e na TSH, quando comparados aos controlos também com deficiência de selénio, (p = 0,001; p = 0,002; p = 0,001), respetivamente. -No grupo de intervenção e com hipotiroidismo houve uma diminuição significativa dos níveis de anti-TPO e de TSH, quando comparados aos controlos também com hipotiroidismo, (p = 0,003 e p = 0,002), respetivamente. -Verificou-se uma redução significativa dos níveis de anti-Tg no grupo de intervenção com eutiroidismo e hipotiroidismo, quando comparados aos controlos (p = 0,004 e p = 0,039, respetivamente). Quanto aos efeitos do selénio nas células T reguladoras: -Verificou-se um aumento significativo, (p = 0,012) nas células aTreg no grupo de intervenção quando comparado ao controlo.
N. Manevska ⁽²³⁾ 2019	Estudo clínico randomizado. 500 pacientes com tiroidite de Hashimoto e idades compreendidas entre os 19 e 78 anos.	Os pacientes foram divididos de acordo com os níveis de anti-TPO: Grupo 1 (>1000 IU/ml): 178 pacientes recebiam 150 ug de selénio. Grupo 2 (500-1000 IU/ml): 150 pacientes recebiam 100 ug de selénio. Grupo 3 (50 a 500 IU/ml): 172 pacientes recebiam 50ug de selénio. Para além disso, os pacientes com valores de TSH normais só	12 meses	Avaliar o efeito da suplementação em selénio nos níveis de anti-TPO e no volume da tiroide.	-Método de imunoensaio por quimioluminescência, para medição dos níveis de anti-TPO, T4 e TSH. - Ultrassom à tiroide	Comparação antes e depois da intervenção: -No final da intervenção, nos pacientes do grupo 1, cerca de 24,16% reduziu os seus níveis de anti-TPO para valores inferiores a 500 IU/ml e cerca de 38,20% reduziu os seus níveis de anti-TPO para valores entre 500 a 1000 IU/ml. Nos pacientes do grupo 2, cerca de 55,33% reduziu os seus níveis de anti-TPO para valores inferiores a 500 UI/ml. Nos pacientes do grupo 3, cerca de 52,90% normalizou os seus níveis de anti-TPO.

		eram tratados com selênio, já os pacientes com TSH > 10 eram tratados com selênio e levotiroxina.				-Nos pacientes com hipotireoidismo e eutireoidismo também foi observada uma diminuição dos níveis de anti-TPO. -Os pacientes do grupo 1 e 2 com mais de 50 anos, tiveram uma redução dos níveis de anti-TPO no final do tratamento. -Os pacientes do grupo 1, apresentavam um aumento do volume da tireoide.
--	--	---	--	--	--	---

Tabela III - Características dos estudos incluídos da microbiota.

Microbiota						
Autor e ano	Desenho do estudo e participantes	Intervenção	Duração	Outcomes	Métodos de avaliação	Resultados
S. Liu ⁽²⁾ 2020	Estudo cross-sectional. 97 mulheres com média de idades entre os 29,6; 34,6 e 36,3 anos.	Grupo controle: 34 mulheres saudáveis Grupo de comparação: 63 mulheres com tireoidite de Hashimoto, sendo que 18 tinham hipotireoidismo e 45 eutireoidismo.	-	Analisar a composição da microbiota de pacientes com tireoidite de Hashimoto com hipotireoidismo e eutireoidismo.	-Amostras sanguíneas e fecais. -Método de imunoensaio por quimioluminescência, para medição dos níveis de TSH, hormonas tiroideias e anti-TPO e anti-Tg.	-Foi observado uma menor riqueza e diversidade na microbiota dos pacientes com tireoidite de Hashimoto quando comparados com os controles. Para além disso, esta riqueza e diversidade também era menor nos pacientes com hipotireoidismo quando comparados com os com eutireoidismo. -A comunidade bacteriana da microbiota foi diferente entre os 3 grupos ($p = 0,012$) -Os indivíduos do grupo controle e os com eutireoidismo tinham uma taxonomia bacteriana mais próxima. Os indivíduos com hipotireoidismo tinham maior contagem de <i>Bacteroidetes</i>. -A <i>Phascolarctobacterium</i> está presente em maior abundância nos indivíduos com tireoidite de Hashimoto com hipotireoidismo. -Verificou-se, que a <i>Phascolarctobacterium</i>, presente em maior abundância nos indivíduos com hipotireoidismo, está correlacionada com uma regulação negativa em processos celulares, ambientais, genéticos e metabólicos. -Os pacientes com tireoidite de Hashimoto, especialmente aqueles com hipotireoidismo, têm menor quantidade de bactérias relacionadas com processos celulares, ambientais e metabólicos.
L. C. D. Cayres ⁽²⁴⁾ 2021	Estudo cross-sectional. 93 pacientes, com tireoidite de Hashimoto e saudáveis, com idades entre 23 e 82 anos e entre 18 e 79 anos, respetivamente.	Grupo de comparação: 40 pacientes com TH Grupo de controle: 53 indivíduos saudáveis	-	-Avaliar a presença de bactérias específicas na microbiota de pacientes com tireoidite de Hashimoto. -Verificar a relação da microbiota de pacientes com tireoidite de	-Questionário de frequência alimentar. -Amostras sanguíneas e fecais -Zonulina quantificada através do método ELISA.	-Foi detetado uma maior proporção de espécies de <i>Bacteroides</i> ($p < 0,0001$) e uma menor proporção de espécies de <i>Bifidobacterium</i> ($p = 0,005$) no grupo de pacientes com tireoidite de Hashimoto quando comparado com o controle. -Verificou-se, uma diferença significativa ($p < 0,05$) no consumo de vegetais, frutas, proteínas, produtos lácteos, gordura saturada e hidratos de carbono entre os pacientes com tireoidite de Hashimoto e o controle.

				Hashimoto com os seus hábitos alimentares, dados clínicos, citocinas e concentrações de zonulina.		-Detetou-se uma correlação inversa entre ($r=-0,61$ e $p = 0,002$) entre o consumo de proteína animal pelos pacientes com tiroidite de Hashimoto e a espécie <i>Bacteroides</i>. -Verificou-se uma correlação positiva entre as espécies de <i>Clostridium coccoides</i> ($r=0,40$ e $p = 0,023$) e <i>Clostridium coccoides Eubacteria rectale</i> ($r=0,45$ e $p = 0,010$) e os níveis de TSH. -Verificou-se uma correlação inversa entre espécie <i>Roseburia</i> e os níveis de T_4 ($r=-0,49$ e $p = 0,015$) e uma correlação positiva entre a espécie de <i>Clostridium coccoides</i> e a duração da doença ($r= 0,30$ e $p = 0,040$). -Não foram detetadas diferenças significativas nos níveis de citocinas ($p > 0,05$) entre os dois grupos. -As concentrações de zonulina estavam significativamente aumentadas nos pacientes com tiroidite de Hashimoto quando comparados com os controlos ($p = 0,002$).
H. M. Ishaq ⁽²⁵⁾ 2017	Estudo cross-sectional. 41 participantes, com tiroidite de Hashimoto e saudáveis, com idades compreendidas entre 40 e 60 anos.	Grupo de comparação: 29 pacientes com tiroidite de Hashimoto Grupo controlo: 12 indivíduos saudáveis	-	Verificar as alterações, similaridade e diversidade da microbiota de pacientes com tiroidite de Hashimoto quando comparados com indivíduos saudáveis.	- Amostras fecais	-Menor nível de índice de similaridade entre grupos, demonstrando que a microbiota de pacientes com tiroidite de Hashimoto é diferente da microbiota do grupo controlo. -Presença de bactérias oportunistas no grupo de pacientes com tiroidite de Hashimoto. -O número de <i>Bifidobacterium</i> ($p < 0,001$) e <i>Lactobacillus</i> ($p = 0,018$) estava significativamente reduzido, no grupo de pacientes com tiroidite de Hashimoto quando comparado com o controlo. - Maior nível de diversidade bacteriana em pacientes com tiroidite de Hashimoto, o que indica um crescimento excessivo de microbiota nestes indivíduos. -Foi detetado uma maior abundância de <i>Proteobacteria</i> e <i>Cyanobacteria</i> e uma menor abundância de <i>Firmicutes</i> nos pacientes com tiroidite de Hashimoto quando comparados com o controlo, mas sem significado estatístico.

Anexo 3

Tabela I - Avaliação da qualidade dos estudos pela Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2).

Revised Cochrane risk-of-bias tool para estudos randomizados (RoB 2)						
Domínios Estudos	D1	D2	D3	D4	D5	Risco no geral
R. Chahardoli ⁽¹⁰⁾ 2019						
K. K. Behera ⁽¹⁹⁾ 2020						
P. V. Anaraki ⁽²⁰⁾ 2017						
D. Esposito ⁽²¹⁾ 2017						
Y. Hu ⁽²²⁾ 2021						
N. Manevska ⁽²³⁾ 2019						

Tabela II - Avaliação da qualidade dos estudos pela Newcastle-Ottawa scale adaptada para estudos transversais.

Newcastle-Ottawa Scale adaptada a estudos Cross-Sectional								
Estudos	Seleção				Compatibilidade	Outcome		Total
	Representatividade da amostra	Tamanho da amostra	Determinação da exposição	Não respondentes	Fatores de confusão são controlados	Determinação do outcome	Análise estatística	
S. Liu ⁽²⁾ 2020	0	0	★	★	0	★	★	4/8
L. C. D. Cayres ⁽²⁴⁾ 2021	0	0	★	★	0	★	★	4/8
H. M. Ishaq ⁽²⁵⁾ 2017	0	0	★	★	0	★	★	4/8

Tabela III - Avaliação da qualidade dos estudos pela *Newcastle-Ottawa quality assessment scale* (NOS) para estudos caso controle.

Newcastle-Ottawa Scale para estudos caso controle									
Estudos	Seleção				Compatibilidade	Exposição			Total
	Definição do caso adequada	Representatividade dos casos	Seleção dos controles	Definição de controles	Compatibilidade dos casos e dos controles	Determinação da exposição	Igual método de determinação para casos e controles	Taxa de não resposta	
A. Villa ⁽¹⁷⁾ 2020	★	0	0	★	★	★	★	0	5/9

Tabela IV - Avaliação da qualidade dos estudos pela *Newcastle-Ottawa quality assessment scale* (NOS) para estudos de coorte.

Newcastle-Ottawa Scale para estudos coorte									
Estudos	Seleção				Compatibilidade	Outcome			Total
	Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Determinação da exposição	Outcome de interesse não está presente no início	Compatibilidade da coorte	Determinação do outcome	Tempo de acompanhamento	Adequação do acompanhamento	
E. E. Mazokopakis ⁽¹⁸⁾ 2015	★	0	0	0	0	0	0	★	2/9

