



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Relação entre tiroidite de Hashimoto e doença periodontal – que evidência?

Ana Josefina Morais Vilaça

Monografia de Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica submetida à
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto para a obtenção do
grau de Mestre em Medicina Dentária

ORIENTADORA: Marta dos Santos Resende
Professora Auxiliar da FMDUP

COORIENTADOR: José António Ferreira Lobo Pereira
Professor Auxiliar da FMDUP

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Porto, 2015

«Relação entre tiroidite de Hashimoto e doença periodontal – que evidência?»

Unidade Curricular «Monografia de Investigação/ Relatório de Atividade Clínica»

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

AUTORA: Ana Josefina Morais Vilaça

Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina

Dentária da Universidade do Porto

Contato telefónico: 916945633

E-mail: mimd11006@fmd.up.pt

E-mail alternativo: anajosefinamv@gmail.com

ORIENTADORA: Marta dos Santos Resende

Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do

Porto

COORIENTADOR: José António Ferreira Lobo Pereira

Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do

Porto

*“Se tiveres o hábito de fazer as coisas com alegria, raramente encontrarás
situações difíceis.”*

Robert Baden-Powell

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Marta Resende agradeço a orientação desta tese, o seu método e rigor transmitidos, o incentivo dado na hora certa e o fato de ter acreditado em mim e neste tema que pareceu intimidante quando me propus a desenvolvê-lo.

Ao Professor Doutor José António Pereira agradeço a disponibilidade e o espírito crítico que tão bem o caracteriza.

À minha família agradeço o amor e carinho que sempre me deram e todo o esforço e sacrifício que fizeram ao longo desta caminhada para que fosse possível chegar até aqui.

Um obrigado especial para as três mulheres da minha vida, a minha avó Dolores, a minha mãe e a minha irmã pois encontro nelas a força, o alento e o exemplo a seguir.

RESUMO E PALAVRAS-CHAVE

Introdução: Atualmente há um crescente interesse no estudo das condições sistêmicas com impacto no periodonto. Cada vez mais se procuram respostas que permitam perceber porque é que alguns indivíduos possuem uma maior predisposição para a doença periodontal. Recentemente verificou-se um enfoque no estudo da relação de algumas doenças autoimunes com a doença periodontal, sendo a artrite reumatoide aquela cuja relação com a doença periodontal se encontra melhor documentada na literatura. A prática clínica de periodontologia leva a que se questione a possível existência de outras relações, apontando-se para uma relação entre a doença periodontal e a tiroidite de Hashimoto. Esta hipótese conduziu à realização desta monografia.

Objetivos: O objetivo desta monografia é determinar se existe uma relação entre a tiroidite de Hashimoto e a doença periodontal.

Materiais e métodos: Seguiu-se uma metodologia de seleção e avaliação científica de artigos criteriosa, utilizando como instrumento de trabalho a periodontologia baseada na evidência. Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Medline*, *Scopus* e *Thomson Reuters (ISI)*.

Desenvolvimento: Existem diversos mecanismos etiopatogénicos comuns à tiroidite de Hashimoto e à doença periodontal que permitem estabelecer uma relação entre ambas. Constituem alguns desses mecanismos a proliferação de linfócitos T helper 1 e T helper 17 característica da tiroidite de Hashimoto com repercussões a nível periodontal, a disfunção do endotélio vascular da microcirculação gengival induzida pelo aumento do fator de crescimento vascular endotelial que se verifica nestes doentes e a influência do hipotiroidismo sobre o osso alveolar.

Conclusão: Existe plausibilidade biológica que suporta a existência de uma relação de associação entre a tiroidite de Hashimoto e a doença periodontal. Contudo, não existem estudos suficientes que comprovem a existência de uma

relação de causalidade entre estas duas patologias, pelo que no futuro mais estudos devem ser realizados de forma a averiguar essa causalidade.

Palavras-chave: “Tiroidite de Hashimoto”; “Doença Periodontal”; “Hipotiroidismo”; “Doenças Sistémicas”

ABSTRACT AND KEY WORDS

Introduction: Currently there is a growing interest in studying systemic conditions with an impact on the periodontium. Moreover there is a search for answers that allow us to understand why some individuals have a greater predisposition to periodontal disease than others. Recently focus has been placed on studying the relationship of certain autoimmune diseases with periodontal disease, with rheumatoid arthritis being the one whose connection with periodontal disease is best documented in literature. Clinical practice of periodontology leads to question the possible existence of other relations, pointing to a link between periodontal disease and Hashimoto's thyroiditis. This hypothesis led to the realization of this work.

Objectives: The aim of this monograph is to determine if there is a relationship between Hashimoto's thyroiditis and periodontal disease.

Materials and methods: Following a rigorous methodology for selecting and evaluating scientific articles, a search was conducted in Medline, Scopus and Thomson Reuters databases using periodontology based on evidence as working tool.

Development: There are several etiopathogenic mechanisms common to Hashimoto's thyroiditis and periodontal disease which allow the establishment of a relationship between these two diseases. Some of these mechanisms include the proliferation of lymphocytes T helper 1 and T helper 17 characteristic of Hashimoto's thyroiditis with impact on the periodontium, the dysfunction of vascular endothelium in gingival microcirculation induced by the increase of vascular endothelial growth factor that occurs in these patients, and the influence of hypothyroidism on the alveolar bone.

Conclusion: There is biological plausibility to support the existence of an association between Hashimoto's thyroiditis and periodontal disease. However, there are not enough studies to support the existence of a causal relationship

between these two diseases, therefore in the future, more studies should be conducted in order to ascertain this causality.

Keywords: "Hashimoto Disease"; "Periodontal disease"; "Hypothyroidism"; "Systemic Diseases"

ABREVIATURAS

Anti- Tg – Anticorpos anti-tiroglobulina

Anti-TPO – Anticorpos anti-tiroperoxidase

CAA – Células apresentadoras de antígenos

CEG – Células do endotélio gengival

COX-2 – Ciclooxigenase 2

CTLA-4 – *Cytotoxic T lymphocyte-associated 4*

D2 – Enzima deiodinase tipo II

DP – Doença periodontal

FB – Fibroblastos

IFN- γ – Interferão-gama

Ig A – Imunoglobulina A

Ig G – Imunoglobulina G

Ig M – Imunoglobulina M

IL-1 – Interleucina 1

IL-2 – Interleucina 2

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

IL-11 – Interleucina 11

IL-17 – Interleucina 17

OB – Osteoblastos

OC – Osteoclastos

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPG – *Osteoprotegerin*

RANK – *Receptor activator of NF- κ B*

RANKL – *Receptor activator of NF- κ B ligand*

RL – Ligando do RANK

POC – Percursor dos osteoclastos

PS – Profundidade de sondagem

PTPN22 – *Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22*

T3 – Tri-iodotironina

T4 – Tiroxina

TGF- β – Fator de crescimento transformante beta

Th1 – *T helper 1*

Th 17 – *T helper 17*

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TRAP – *Tartrate-resistant acid phosphatase*

TRs – Recetores da hormona tiroidea

VEGF – Fator de crescimento vascular endotelial

ÍNDICE

I.INTRODUÇÃO	1
II. MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
III. DESENVOLVIMENTO.....	9
1.Fatores de suscetibilidade genética comuns à tiroidite de Hashimoto e à doença periodontal.....	12
2. O papel das células T <i>helper</i> 1 na tiroidite de Hashimoto e na doença periodontal	13
3. A interleucina 17 como citocina pró-inflamatória comum na patogénese da tiroidite de Hashimoto e da doença periodontal	15
4. O modelo da disfunção endotelial.....	16
5. A influência do hipotireoidismo característico da tiroidite de Hashimoto na perda de osso alveolar.....	18
IV. CONCLUSÃO	21
V. BIBLIOGRAFIA.....	23
VI. ANEXOS.....	28

I.INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO

A doença periodontal é de etiologia multifatorial estando atualmente bem estabelecido o papel preponderante do biofilme dentário enquanto fator etiológico primário, não sendo, no entanto, apenas a presença dos agentes bacterianos patogênicos que determina a presença da doença.

Existe uma resposta por parte do hospedeiro variável de indivíduo para indivíduo importante na determinação da gravidade da doença em indivíduos diferentes, bem como uma série de fatores endógenos e exógenos que modulam esta resposta, podendo predispor o indivíduo para a doença periodontal ou influenciar a sua taxa de progressão.

Alguns dos fatores de risco individuais para a doença periodontal estudados são o gênero, a idade, o consumo de tabaco e álcool, a diabetes mellitus, a obesidade e o síndrome metabólico, a osteoporose, o déficit de cálcio e vitamina D, o *stress* e fatores genéticos (1,2).

Atualmente as doenças periodontais classificam-se de acordo com a classificação datada de 1999 resultante do «*International Workshop for Classification of Periodontal Diseases and Conditions*» em oito classes (3) – Gengivite (Classe I), Periodontite crônica (Classe II), Periodontite agressiva (Classe III), Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas (Classe IV), Doenças periodontais necrosantes (Classe V), Abscessos periodontais (Classe VI), Periodontite associada a lesões endodônticas (Classe VII), e condições e deformidades congênitas ou adquiridas (Classe VIII). As doenças periodontais constituem uma das doenças dentárias mais prevalentes a nível mundial. (4) Nos últimos anos a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem realizado um extenso levantamento do estado periodontal das populações um pouco por todo o mundo. (4) Utilizando o Índice Periodontal Comunitário de Necessidades de Tratamento para aceder à prevalência das doenças periodontais, a OMS verificou que a presença de hemorragia gengival é muito prevalente na população adulta em todas as regiões do globo e que a doença periodontal grave com profundidades de sondagem (PS) com valores ≥ 6 mm afeta cerca de 10% a 15% da população adulta mundial. (4)

Vários trabalhos têm sido desenvolvidos na procura de um melhor entendimento sobre a complexidade e patogênese das doenças periodontais. Sabe-se hoje que várias condições sistêmicas possuem uma associação com a doença periodontal. Para algumas delas, tais como a diabetes mellitus (1,5,6), as doenças coronárias (5), a ocorrência de acontecimentos adversos na gravidez (6), a osteoporose (1) e a artrite reumatoide (5) existe evidência científica comprovada que suporta a existência de uma relação de associação. No entanto, para outras condições como a obesidade (1,5), o síndrome metabólico (1,5), a doença pulmonar obstrutiva crônica (5), a pneumonia (5), a doença renal crônica (5) e o síndrome de Sjogren (6) existe apenas uma relação de plausibilidade biológica. Os mecanismos fisiopatológicos que ligam a doença periodontal com certas doenças autoimunes permanecem ainda não totalmente esclarecidos, mas acredita-se que existam mecanismos comuns a ambas. (7) No que a estas diz respeito, atualmente a relação melhor descrita na literatura é a da artrite reumatoide; contudo, outras relações têm sido apontadas como é o caso da tiroidite de Hashimoto também designada de tiroidite linfocítica crônica (7,8).

A tiroidite de Hashimoto é uma das tiroidites mais frequentes, sendo uma doença autoimune específica de órgão classicamente caracterizada pela presença de hipotiroidismo e bócio tiroideu (9). Constitui a causa mais comum de bócio e hipotiroidismo em países em que a alimentação fornece um aporte de iodo suficiente. (9,10) A sua incidência anual estimada é de 0,3-1,5 casos por cada 1000 pessoas. (11,12) Ocorre com prevalência superior no sexo feminino, com uma relação sexo feminino/masculino na ordem dos 8-9:1. (12). Caracteriza-se pela produção de anticorpos anti-tiroideus que bloqueiam a síntese de hormonas tiroideas conduzindo ao hipotiroidismo. A presença destes anticorpos está também fortemente associada a inflamação linfocítica e lesão glandular. (9) As principais manifestações clínicas são os sinais e sintomas de hipotiroidismo. (9,10) Algumas das manifestações orais do hipotiroidismo incluem macroglossia, disgeusia, atrasos na erupção dentária, problemas periodontais e atrasos na cicatrização dos tecidos. (13)

A tiroidite de Hashimoto é à semelhança da doença periodontal, uma doença multifatorial e complexa no que diz respeito à sua etiopatogenia, para a qual contribuem fatores genéticos, ambientais e endógenos que juntos levam à

indução da autoimunidade, daí o interesse em estudar a relação entre estas duas patologias. (9,14,15)

São objetivos deste trabalho expor os conhecimentos atuais que ligam a tiroidite de Hashimoto com a doença periodontal, realizando uma revisão bibliográfica que permita perceber os mecanismos etiopatogénicos comuns às duas condições, explorando o papel da autoimunidade na doença periodontal e ainda conhecer algumas das implicações inerentes à tiroidite de Hashimoto no tratamento periodontal destes pacientes.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

II. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração desta monografia utilizou-se como instrumento de trabalho a periodontologia baseada na evidência. Este método possibilita a obtenção de respostas a questões clínicas relacionadas com a periodontologia com a certeza de se ter selecionado a melhor evidência científica possível, de a integrar com *expertise* e com os melhores interesses dos pacientes (16). Utilizou-se então o seguinte algoritmo analítico interventivo:

1. Formulou-se uma questão clínica

Existe uma relação entre a tiroidite de Hashimoto e a doença periodontal?

2. Procurou-se e selecionou-se a melhor evidência científica disponível

Para a pesquisa foram utilizadas as bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Thomson Reuters (ISI)* entre os dias 18.12.2014 e 22.02.2015 utilizando as palavras-chave: *Hashimoto disease*; *Hypothyroidism*; *Periodontal diseases*; e *Systemic diseases*.

As palavras-chave foram combinadas da seguinte maneira: “*Hashimoto disease*” OR “*Hypothyroidism*” AND “*Periodontal diseases*”; e “*Periodontal diseases*” AND “*Systemic diseases*”.

Para obter o máximo de informação disponível sobre a relação entre a tiroidite de Hashimoto e a doença periodontal procedeu-se à pesquisa utilizando as palavras-chave “*Hashimoto disease*”, “*Hypothyroidism*” e “*Periodontal diseases*”, sem qualquer tipo de filtro limitativo. Combinaram-se estas palavras-chave da seguinte forma: “*Hashimoto disease*” OR “*Hypothyroidism*” AND “*Periodontal diseases*” tendo-se verificado a existência de apenas 34 artigos nesta pesquisa.

Devido há escassez de informação, já esperada, procedeu-se a nova pesquisa utilizando o termo “*Hashimoto Disease*” de forma isolada; e a combinação das palavras “*Periodontal diseases*” AND “*Systemic diseases*” com os seguintes filtros: Tipos de artigos: *Review*, *Systematic reviews*, *Clinical trials*, *Case report*, *Comparative Study*, *Journal Article* e *Meta-analysis*; Texto integral disponível; Língua inglesa, espanhola e portuguesa.

Todas as palavras-chave utilizadas são termos MeSH exceto o termo “*Systemic Diseases*” por não fazer parte dos termos MeSH disponíveis.

Após a pesquisa acima descrita apenas alguns artigos foram selecionados tendo em conta os seguintes critérios de inclusão:

- Artigos que relacionavam a tireoidite de Hashimoto ou o hipotireoidismo com a doença periodontal; e todos aqueles que abordavam a etiopatogenia da tireoidite de Hashimoto e/ou da doença periodontal.

- Artigos tipo *Review*, *Systematic reviews*, *Clinical trials*, *Case report*, *Comparative Study*, *Journal Article* e *Meta-analysis*.

- Artigos com texto integral disponível.

- Artigos escritos em português, espanhol ou inglês.

Todos os artigos que não cumpriam os critérios de inclusão acima citados foram excluídos.

Todos os artigos selecionados na base de dados *PubMed* foram também selecionados nas outras bases de dados utilizadas, (*Scopus* e *Thomson Reuters (ISI)*). Alguns dos artigos encontrados nas bases de dados *Scopus* e *Thomson Reuters* foram diferentes dos encontrados na base de dados *PubMed*.

3. Avaliou-se criticamente a evidência selecionada e refinou-se qualitativamente a seleção

Foi feita uma análise por um observador dos títulos e resumos dos artigos de forma a selecionar aqueles que apresentavam relevância para a realização desta monografia. Por fim, após esta primeira seleção, procedeu-se à leitura integral dos artigos selecionados.

O processo de seleção dos artigos está esquematizado na figura 1.

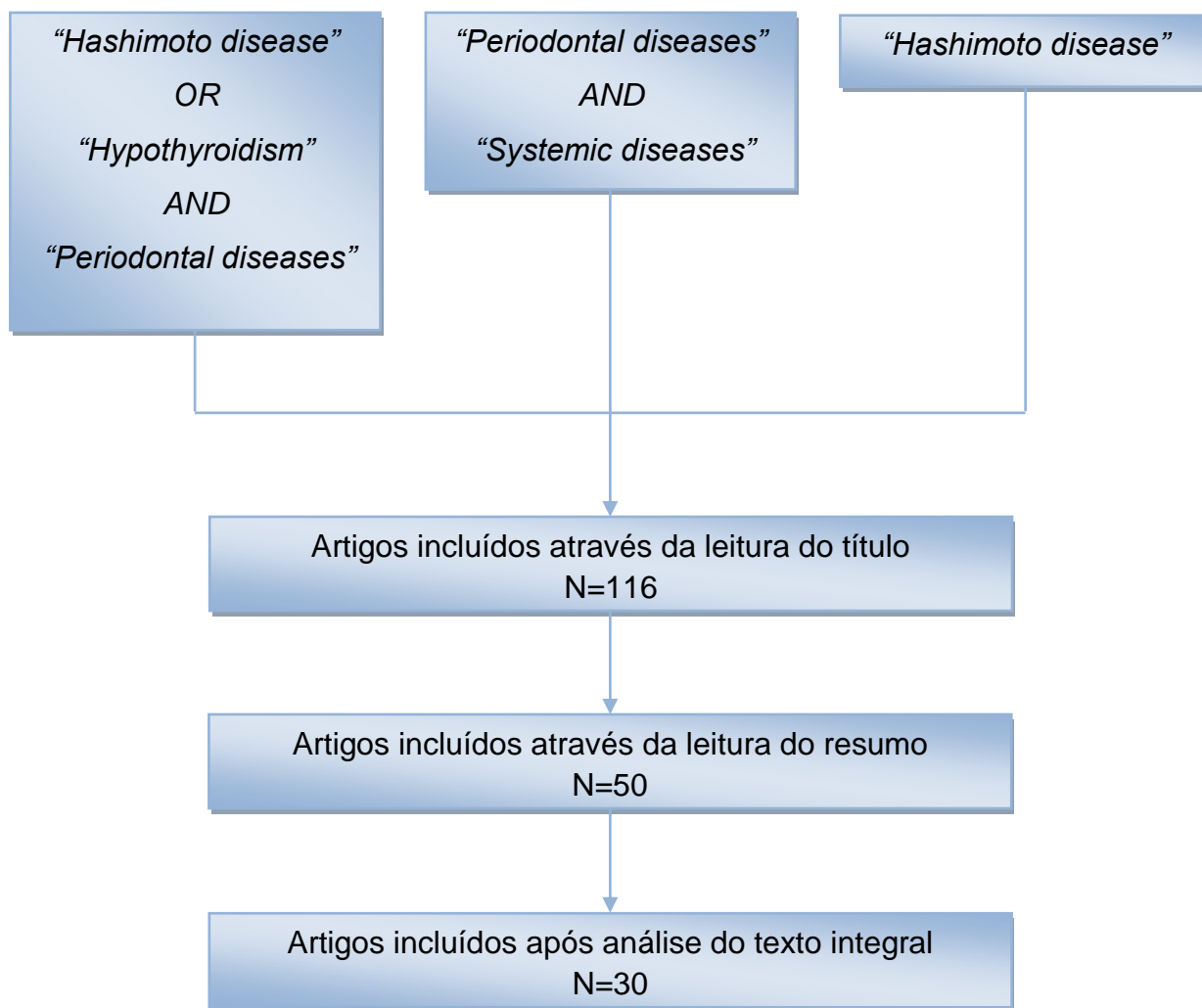


FIGURA 1. Fluxograma com o processo de seleção dos artigos.

III. DESENVOLVIMENTO

III. DESENVOLVIMENTO

Para a criação de um elo de ligação entre a tiroidite de Hashimoto e a doença periodontal torna-se necessário, em primeiro lugar, compreender e explorar cada um dos fatores etiológicos e mecanismos etiopatogénicos destas duas patologias.

Tanto a doença periodontal como a tiroidite de Hashimoto são doenças de etiologia multifatorial, para as quais contribuem fatores genéticos, ambientais e endógenos. Neste sentido, tentou-se perceber quais destes fatores poderiam ser comuns às duas patologias.

Em seguida, expõem-se alguns dos mecanismos etiopatogénicos que ocorrem na tiroidite de Hashimoto e que simultaneamente se cruzam com aqueles que ocorrem na doença periodontal. Algumas das consequências clínicas, inerentes à tiroidite de Hashimoto podem também afetar a saúde do periodonto, pelo que esta perspetiva também foi explorada. Um resumo dos principais mecanismos abordados nesta revisão pode ser observado no esquema da figura 2.

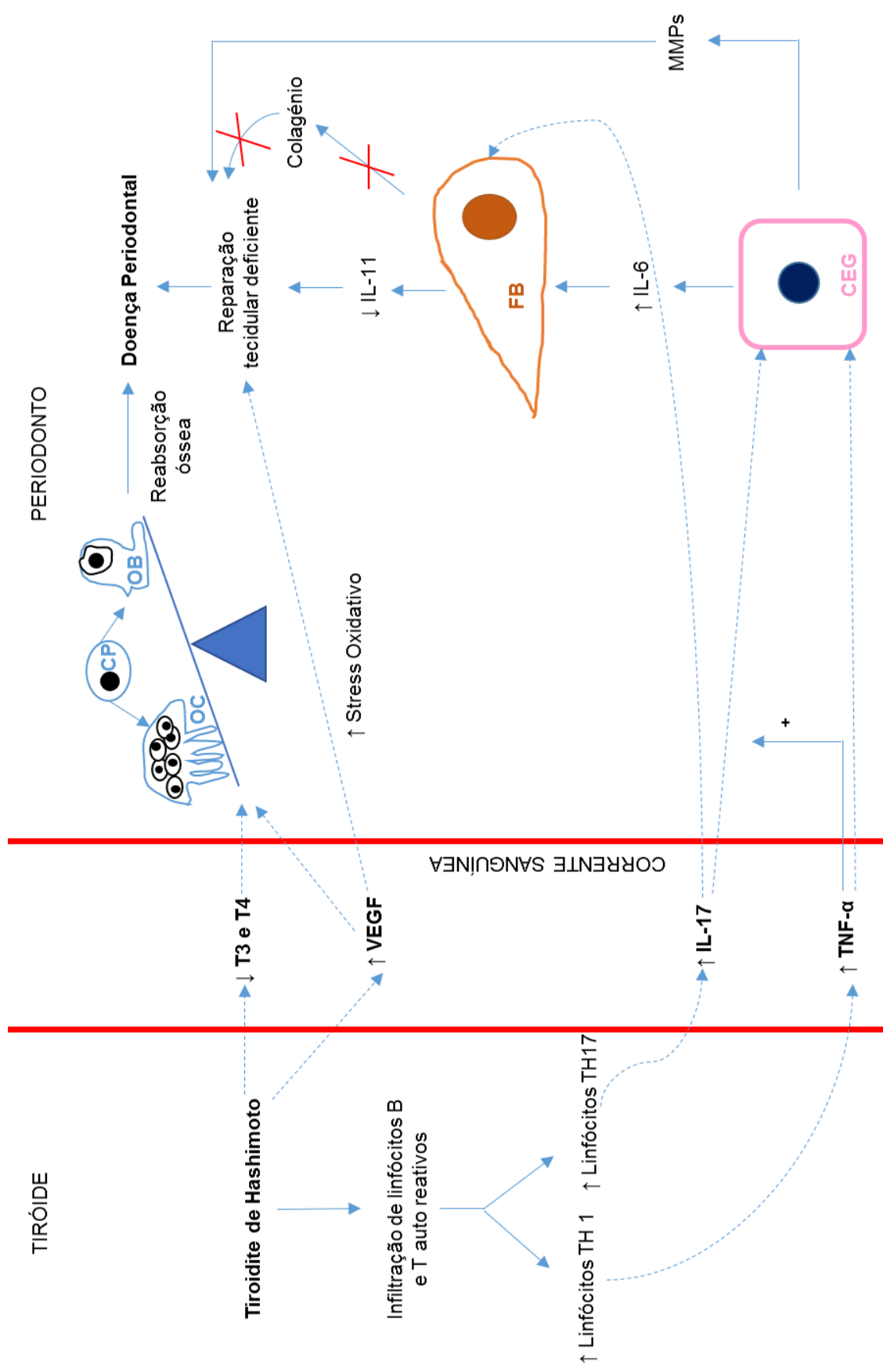


FIGURA 2. Resumo dos mecanismos que podem relacionar a tiroidite de Hashimoto com a doença periodontal. VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular; T4 – Tiroxina; T3 – Tri-iodotironina; T4 – Tri-iodotironina; IL-17 – Interleucina 17; TNF- α – Fator de necrose tumoral α ; CEG – Células do endotélio gengival; FB – Fibroblastos; CP – Célula precursora; OB – Osteoblastos; OC – Osteoclastos; + - Estimulação; \uparrow - Aumento; \downarrow - Diminuição; \rightarrow - Inibição; \times - Diminuição; \rightarrow - Estimulação; \rightarrow - Aferências humorais;

1.Fatores de suscetibilidade genética comuns à tiroidite de Hashimoto e à doença periodontal

No caso da tiroidite de Hashimoto os fatores genéticos são preponderantes para a ocorrência da doença, sendo responsáveis por mais de 50% da suscetibilidade para a doença. (9) Contudo, os mecanismos de suscetibilidade genética predisponentes para a doença são complexos e apenas algumas associações mostraram resultados consistentes.

Estudos genéticos apontam os genes imunomoduladores como principais responsáveis pela suscetibilidade genética para a tiroidite de Hashimoto. (15) Os genes imunomoduladores identificados e confirmados são o gene *Cytotoxic T lymphocyte-associated 4* (CTL-4) e o gene *Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22* (PTPN22). (15)

O gene CTLA-4 localizado no cromossoma 2q33 é o principal gene envolvido na regulação negativa dos linfócitos T. (9,15) Portanto, um polimorfismo neste gene resulta na ativação exagerada dos linfócitos T parecendo aumentar por si só o risco de desenvolver tiroidite de Hashimoto em 1,5 vezes. (9, 17)

Atualmente ainda se desconhece qual a variante genética exata do CTL4 responsável pela autoimunidade e quais os mecanismos pelos quais ocorre essa autoimunidade. Contudo, três variantes genéticas principais têm sido estudadas, sendo uma delas o polimorfismo A/G na posição 49 que resulta na substituição proteica do aminoácido alanina pelo aminoácido tirosina (18). Este mesmo polimorfismo tem também sido associado à suscetibilidade para a doença periodontal em alguns estudos recentes. (19, 20)

No que diz respeito à suscetibilidade genética para a doença periodontal, ainda pouco se conhece. Os estudos genéticos até agora realizados são poucos e encontram-se ainda numa fase muito precoce. No entanto, algumas variações genéticas e polimorfismos têm sido apontados como estando associados a uma maior suscetibilidade para a doença periodontal e/ou para a sua maior ou menor gravidade. (21)

Uma grande variedade de doenças complexas, categoria em que se incluem a doença periodontal e outras doenças imunomediadas, como a

tiroidite de Hashimoto, partilham muitas variantes genéticas de risco comuns, fenómeno designado de pleiotropia. (21) Este conceito de pleiotropia poderá no futuro ser aplicado em pesquisas que relacionem os genes de suscetibilidade para a doença periodontal com os de suscetibilidade para a tiroidite de Hashimoto, à semelhança do que já foi feito por exemplo para o gene ANRIL, que é um *locus* genético de grande suscetibilidade para a doença coronária e que está também associado com a doença periodontal. (21). Desta forma, genes identificados com *loci* suscetíveis para a tiroidite da Hashimoto podem ser genes candidatos a serem estudados para uma associação com a doença periodontal, um desses potenciais genes é o CTL-4.

Houshmand et al (2012) encontraram uma correlação direta entre um polimorfismo no gene CTL-4 e a periodontite crónica em Iranianos (20). No entanto, um estudo semelhante realizados em indivíduos caucasianos provenientes da América do Norte revelou que não havia qualquer associação entre este polimorfismo e a periodontite crónica. (22) *Silva et al* (2013) investigaram a associação entre o polimorfismo 49 A / G no gene CTL4 e a periodontite agressiva em indivíduos brasileiros demonstrando que este polimorfismo pode conferir suscetibilidade para a periodontite agressiva com uma maior perda de aderência clínica. (19) Uma interpretação plausível para explicar estes resultados discrepantes entre os diferentes estudos pode ser a heterogeneidade genética das populações, isto é a proveniência dos indivíduos estudados de diferentes etnias pode produzir mudanças na frequência dos alelos.

2. O papel das células T *helper* 1 na tiroidite de Hashimoto e na doença periodontal

A autoimunidade na tiroide é induzida pelo aumento de células apresentadoras de antigénios (CAA) profissionais da tiroide, desencadeado por sinais inflamatórios produzidos por dano ou necrose das células tiroideas. (9) As CAA levam à ativação subsequente das células *T helper* específicas para antigénios da tiroide, o que leva a uma alteração dos mecanismos de tolerância imunológica. (9)

Quando há um predomínio de células T helper 1 (Th1), produz-se um padrão de citocinas muito característico que conduz à destruição autoimune da tiróide, instalando-se a tiroidite de Hashimoto. (9) O interferão gama (IFN- γ), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 2 (IL-2) constituem algumas destas citocinas. (9) A libertação destas citocinas resulta na produção de um exuberante infiltrado linfocítico, na ativação do sistema complemento e citotoxicidade, favorecendo a imunidade celular e o desenvolvimento da apoptose celular (mecanismo determinante para a destruição autoimune). (9)

Os anticorpos anti-tiroideus característicos da tiroidite de Hashimoto são os anticorpos anti-tiroperoxidase (anti-TPO), fortemente positivos em cerca de 90% dos casos e os anticorpos anti-troglobulina (anti-Tg), presentes em 20% a 50% dos doentes. (9) Os anticorpos anti-TPO fixam e ativam o sistema complemento, o que vai levar à libertação de citocinas, prostaglandinas e espécies reativas de oxigénio, promovendo a lesão sub-letal das células tiroideas. (9) Os anticorpos anti-Tg são menos frequentes e o seu papel é menos claro. São na maior parte dos casos da classe imunoglobulina G (IgG), embora também tenham sido detetados anticorpos das classes imunoglobulina A (IgA) e imunoglobulina M (IgM). Não fixam o complemento e reagem contra quatro a seis grandes epítomos da tiroglobulina. (9)

A libertação persistente de mediadores inflamatórios, como acontece na tiroidite de Hashimoto pode levar à destruição dos tecidos periodontais. Mediadores inflamatórios como o TNF- α e a interleucina 1 beta (IL-1 β) são responsáveis por iniciarem o processo de destruição dos tecidos periodontais através da geração de proteases, na sua maioria metaloproteinases (MMPs), que degradam a matriz extracelular; ativando os mecanismos de reabsorção óssea conduzidos pelo *receptor acivator of NF-KB ligand* (RANKL), o que conduz à diferenciação e ativação dos osteoclastos por ligação com o *receptor acivator of NF-KB* (RANK). (23)

Recentemente, as células Th1 e T *helper* 17 (TH 17) têm também sido descritas como produtoras de citocinas potencialmente destrutivas, devido à sua habilidade para regularem positivamente outras citocinas pró-inflamatórias e a expressão do RANKL. (23) O balanço entre as respostas celular e humoral no hospedeiro é fortemente regulado pelo balanço de células Th1 e T *helper* 2 (Th2), balanço este importante para a imunorregulação da doença periodontal.

Tem sido sugerido que as células Th1 medeiam as lesões periodontais estáveis, enquanto as Th2 são responsáveis pela mediação da progressão das lesões periodontais. (24)

Desta forma, a proliferação de células Th1, evento obrigatório na patogénese da tiroidite de Hashimoto com a produção de um padrão de citocinas pró-inflamatórias a longo prazo pode favorecer a instalação e progressão da doença periodontal nestes doentes.

3. A interleucina 17 como citocina pró-inflamatória comum na patogénese da tiroidite de Hashimoto e da doença periodontal

A interleucina 17 (IL-17) produzida pelas células Th17 induz a secreção de múltiplas citocinas inflamatórias e a expressão de quimiocinas, envolvidas na resposta imune contra antígenos extracelulares e na indução de várias doenças autoimunes específicas de órgãos, tais como a artrite reumatoide, esclerose múltipla e psoríase.

Atualmente, as células Th17 e as suas citocinas inflamatórias secretadas têm vindo a ser reconhecidas como importantes mediadores em doenças autoimunes específicas de órgão, no entanto, o seu papel específico nas tiroidites, especialmente na tiroidite de Hashimoto permanece ainda relativamente desconhecido. (24) Nicté et al. sugeriram que existe um aumento da diferenciação dos linfócitos Th17 e uma síntese aumentada de citocinas Th17 na tiroidite de Hashimoto. (25) Y. Shi et al. num estudo comparativo com pacientes com tiroidite de Hashimoto e pacientes saudáveis, em que pretendiam clarificar o papel das células Th17 na patogénese da tiroidite de Hashimoto, encontraram concentrações plasmáticas de IL-17 mais elevadas no grupo de doentes com tiroidite de Hashimoto, comparativamente com o grupo de controlo, indicando que as células Th17 participam na patogénese da tiroidite de Hashimoto e que estas bem como os seus mediadores inflamatórios desempenham um papel importante nesta doença. (25)

O papel da IL-17 na patogénese da doença periodontal em humanos não é ainda bem conhecido. Contudo, estudos recentes demonstraram a presença desta interleucina em tecidos inflamados. (26) Pensa-se que a IL-17 regule positivamente a expressão de interleucina 6 (IL-6), que por sua vez regula

negativamente a expressão de interleucina 11 (IL-11) pelas células gengivais, o que sugere que a IL-17 e a IL-11 desempenhem funções bastante diferentes na patogênese da doença periodontal. Estes estudos sugerem também que a IL-17 possui propriedades pró-inflamatórias, enquanto a IL-11 possui propriedades anti-inflamatórias. (26) A IL-17 tem por isso, sido reportada como um regulador positivo para a síntese de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos e possui sinergia com o TNF- α na síntese de IL-6 in vitro. (26) Neste contexto, R.B. Johson et al propõem que a reparação tecidual deficiente dos tecidos periodontais poderá resultar da diminuição da IL-11 e aumento da concentração de IL-6 no endotélio gengival, regulada pela IL-17, conduzindo à instalação da doença periodontal. (26) Em adição, estes autores também referem que a produção de IL-17 pelas células T é o principal indutor da síntese de citocinas e inibidores da síntese de colagénio. (26)

Portanto, a IL-17 desempenha um importante papel como marcador inflamatório comum na tiroidite de Hashimoto e na doença periodontal.

4. O modelo da disfunção endotelial

Scardina e Messina (2007) propuseram a disfunção endotelial dos capilares sanguíneos da microcirculação gengival como fator de risco para a doença periodontal em doentes com tiroidite de Hashimoto. (27) Estes autores verificaram que em pacientes com tiroidite de Hashimoto os capilares da microcirculação gengival provenientes da região interdentária apresentavam um diâmetro capilar diminuído, uma maior densidade capilar e uma maior tortuosidade na sua forma quando comparados com os capilares de pacientes saudáveis. (27)

A maior densidade capilar nos capilares gengivais nos doentes com tiroidite de Hashimoto está correlacionada com a regulação positiva do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) presente em doentes com tiroidite de Hashimoto. (27)

O VEGF é uma glicoproteína produzida por muitas células, incluindo os monócitos/macrófagos, sendo induzido por fatores anti-inflamatórios como o fator de crescimento transformante beta (TGF- β). Este fator de crescimento induz a migração e proliferação das células do endotélio vascular, aumentando

a permeabilidade vascular. O VEGF e o TGF- β podem ser encontrados no epitélio tiroideu normal, na doença de Graves, na tiroidite de Hashimoto e em neoplasias da tiroide pelo que tem sido sugerido que estes sejam importantes para a função tiroidea e para o desenvolvimento de desordens da tiroide. (28) Além disso, ambos os fatores exercem o seu efeito sobre a tiroide regulando a expressão de radicais livres de oxigénio como o óxido nítrico. (28) O óxido nítrico possui várias funções, incluindo vasodilatação, neurotransmissão e regulação imune. (28) Para além disso, este regula também a expressão de VEGF. Neste sentido, parece existir uma relação entre o TGF- β , o VEGF, o óxido nítrico e a regulação autoimune da tiroide. (28)

Relativamente ao papel do VEGF na doença periodontal, estudos demonstraram que pacientes com periodontite possuíam níveis mais elevados de VEGF em locais de doença ativa do que em locais saudáveis. (29) Para além do seu papel na regulação da angiogénese também se pensa que o VEGF desempenhe um papel importante na regulação da remodelação óssea, nomeadamente, na atração de células endoteliais e osteoclastos e estimulando a diferenciação dos osteoblastos. (29) A sua possível contribuição para a progressão da doença periodontal foi suportada por um estudo que reporta a presença de concentrações mais elevadas de VEGF em gengivas inflamadas adjacentes a bolsas com PS de 4-6 mm. (29). Neste sentido, especula-se que o VEGF possa ser um importante fator na progressão da gengivite para a periodontite pelo seu papel na promoção da expansão da rede vascular dos capilares sanguíneos, observada na inflamação. (29)

Em suma, o estado de inflamação crónica permanente que caracteriza a tiroidite de Hashimoto a longo prazo, bem como a regulação positiva do VEGF presente nestes doentes contribui para a disfunção endotelial dos capilares sanguíneos e aumento da quantidade de óxido nítrico existente nos capilares sanguíneos pela via dependente da ciclooxygenase 2 (COX-2) conduzindo ao aumento do stress oxidativo com aumento das prostaglandinas e das citocinas inflamatórias conduzindo a longo prazo à doença periodontal. (7, 28)

Por outro lado, uma microcirculação gengival alterada compromete também a primeira linha de defesa periodontal. (28) Para as células responsáveis pela primeira linha de defesa atuarem, alguns recetores celulares têm que ser expressos em concordância com a parede do endotélio vascular.

(28) Como o primeiro passo da defesa não específica do hospedeiro está comprometido, o indivíduo fica mais vulnerável à infecção por microrganismos periodontais patogênicos. Esta falha no sistema de defesa tem particular importância, ainda mais nos pacientes com tiroidite de Hashimoto, em que a resposta imune específica já se encontra alterada per se.

Por tudo isto, se compreende que é passível que pacientes com tiroidite de Hashimoto estejam mais vulneráveis à infecção periodontal por microrganismos patogênicos e apresentem uma pior resposta ao tratamento periodontal propiciada por um processo de cicatrização dos tecidos de suporte que ocorre de forma mais lenta e deficiente.

5. A influência do hipotiroidismo característico da tiroidite de Hashimoto na perda de osso alveolar

A tiroidite de Hashimoto acarreta quase sempre um estado de hipotiroidismo, sendo que muito raramente pode verificar-se alternância de hiper e hipotiroidismo. (9) O hipotiroidismo caracteriza-se pela secreção de níveis reduzidos de hormonas tiroideas, tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) para a corrente sanguínea. Este estado de hipotiroidismo que ocorre na tiroidite de Hashimoto resulta da atrofia da glândula tiroide pela ação dos auto-anticorpos anti-tiroideos que bloqueiam a síntese de hormonas tiroideas, T3 e T4.

As hormonas T3 e T4 são fundamentais para o processamento do normal *turnover* ósseo. Contudo, os efeitos do hipotiroidismo nos marcadores de *turnover* ósseo são inconclusivos e estão mal documentados, em parte devido ao reduzido número de estudos realizados até hoje com resultados pouco consistentes e também devido ao reduzido número de pacientes estudados. Porém, dados histomorfométricos indicam que uma deficiência marcada de hormona tiroidea prolonga acentuadamente o ciclo de remodelação óssea e reduz o *turnover* ósseo. (30) Assim, no hipotiroidismo o *turnover* ósseo processa-se de forma lenta, verificando-se um crescimento e maturação óssea atrasados em crianças com hipotiroidismo (31). Os adultos com hipotiroidismo tendem a exibir osteosclerose e um risco aumentado de fraturas ósseas. (31) Embora não seja um achado universal, tem sido descrito que o hipotiroidismo

pode levar à diminuição da densidade mineral óssea. (30, 32) Estudos populacionais com largo número de participantes demonstram que o hipotireoidismo está associado ao aumento do risco de fratura óssea, em duas as três vezes, mesmo 10 anos após o diagnóstico desta condição. (30) A deficiência da enzima deiodinase tipo II (D2), que gera a forma ativa da hormona tiroidea T3 parece promover a formação de ossos frágeis e com dureza reduzida, aumentando assim a suscetibilidade à fratura, uma vez que esta enzima desempenha um papel essencial nos osteoblastos, otimizando a resistência óssea e mineralização. (32)

A presença de recetores da hormona tiroidea (TRs) em osteoblastos sugere que as hormonas tiroideas possuam um efeito direto sobre o metabolismo ósseo. (31) Tem sido proposto que as hormonas tiroideas têm um importante papel no controlo da reabsorção óssea através da sua ação sobre a osteoprotegerina (OPG), sobre o RANKL, e em fatores reguladores do metabolismo ósseo tais como a IL-6 e interleucina 8 (IL-8). (31)

Uma vez que mudanças nos mecanismos do metabolismo ósseo são fatores contributivos para a doença periodontal, é legítimo pensar que alterações nos níveis de hormonas tiroideas, nomeadamente o hipotireoidismo característico da tiroidite de Hashimoto, possa constituir um fator modulador da doença periodontal.

Feitosa et al (2009) avaliaram a influência das hormonas tiróideas sobre a perda óssea resultante da indução experimental de periodontite em ratos e na qualidade do osso alveolar de suporte (31). Estes autores concluíram, no seu estudo, que um estado de hipotireoidismo pode potenciar a perda de osso alveolar resultante da doença periodontal induzida em ratos. (31) Para além disso, os resultados deste estudo demonstraram um aumento do número de células positivas para o *Tartrate-resistant acid phosphatase* (TRAP), um marcador para a reabsorção óssea, no hipotireoidismo, o que sugere que para além da importância da deficiência de hormonas tiroideas no estado geral de saúde, o hipotireoidismo também pode condicionar o estado periodontal do indivíduo. (31)

As hormonas tiroideas regulam várias ações leucocitárias tais como a ativação e a proliferação de diferentes linhagens celulares, incluindo os linfócitos B e T. (31) Além disso, estas também participam na libertação de

citocinas, tais como o IFN γ e a IL-6. (31) Desta forma, a diminuição dos níveis destas hormonas pode promover uma resposta imunogénica menos competente à infeção induzida pela periodontite. Contudo, mais estudos devem ser realizados de forma a endereçar especificamente o efeito das mudanças das hormonas tiroideas no sistema imunitário local do microambiente do periodonto. Os níveis destas moléculas inflamatórias podem estar alterados como consequência adicional do hipotireoidismo ou secundariamente às citocinas inflamatórias tais como o TNF α e a interleucina-1 (IL-1) que regulam a diferenciação dos osteoclastos e funcionam de forma independente da interação RANKL – RANK. (31)

Desequilíbrios na produção das hormonas tireóideas também dificultam o processo de cicatrização e reparação tecidular, tanto do tecido ósseo como dos tecidos moles. (32)

IV. CONCLUSÃO

IV. CONCLUSÃO

De fato, existe plausibilidade biológica para suportar a existência de uma relação de associação entre a tiroidite de Hashimoto e a doença periodontal. Contudo, não existem estudos suficientes que comprovem a existência de uma relação de causalidade entre estas duas doenças.

Neste sentido, é necessário efetuar mais estudos, controlados, de longa duração e bem desenhados que permitam explorar a ligação entre estas duas condições. Além disso, sendo ambas as doenças de etiologia multifatorial, existem múltiplos fatores confundidores que dificultam a execução destes estudos e o estabelecimento de uma possível relação de causalidade.

Face às evidências exibidas parece razoável recomendar que o médico dentista esteja atento à saúde periodontal dos doentes com tiroidite de Hashimoto e que perceba porque é que nestes doentes os tratamentos periodontais podem não apresentar os resultados esperados.

V. BIBLIOGRAFIA

V. BIBLIOGRAFIA

1. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*. 2013;62(1):59-94.
2. Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. *Periodontology 2000*. 2013;61(1):16-53.
3. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 1999;4(1):1-6.
4. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. *Journal of periodontology*. 2005;76(12):2187-93.
5. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *Journal of periodontology*. 2013;84(4 Suppl):S8-s19.
6. Oppermann RV, Weidlich P, Musskopf ML. Periodontal disease and systemic complications. *Brazilian oral research*. 2012;26(SPE1):39-47.
7. Patil BS, Patil S, Gururaj TR. Probable autoimmune causal relationship between periodontitis and Hashimoto's thyroiditis: a systemic review. *Nigerian journal of clinical practice*. 2011;14(3):253-61.
8. Patil BS, Giri GR. A clinical case report of Hashimoto's thyroiditis and its impact on the treatment of chronic periodontitis. *Nigerian journal of clinical practice*. 2012;15(1):112-4.
9. Melo M. Tiroidites autoimunes. *Acta Med Port*. 2006;19:387-94.
10. Vieira A, Carrilho F, Carvalheiro M. Tiroidites auto-imunes: apresentação clínica e tratamento. *Rev Port Endocrinol Diabet Metabol*. 2008;2:45-56.

11. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens, Greece)*. 2013;12(1):12-8.
12. Li Y, Nishihara E, Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(1):102-7.
13. Pinto A, Glick M. Management of patients with thyroid disease: oral health considerations. *Journal of the American Dental Association*. 2002;133(7):849-58.
14. Jabrocka-Hybel A, Skalniak A, Piatkowski J, Pach D, Hubalewska-Dydejczyk A. How far are we from understanding the genetic basis of Hashimoto's thyroiditis? *International reviews of immunology*. 2013;32(3):337-54.
15. Sgarbi JA, Maciel RM. Patogênese das doenças tiroidianas autoimunes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(1):5-14.
16. Mata AD, Marques D, Silveira J, Marques J. Medicina Dentária Baseada na Evidência: Novas Opções para Velhas Práticas. *Rev Port Estomatol Med Dentária e Cir Maxilofac*. 2008 Jan;49(1):31
17. Brand OJ, Gough SC. Genetics of thyroid autoimmunity and the role of the TSHR. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;322(1-2):135-43.
18. Tomer Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(7):715-25.
19. e Silva MR, Moreira PR, da Costa GC, Saraiva AM, de Souza PE, Amormino SA, et al. Association of CD28 and CTLA-4 gene polymorphisms with aggressive periodontitis in Brazilians. *Oral diseases*. 2013;19(6):568-76.

20. Houshmand B, Rafiei A, Hajilooi M. Influence of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms in periodontitis. *Archives of oral biology*. 2012;57(9):1218-24.
21. Vaithilingam RD, Safii SH, Baharuddin NA, Ng CC, Cheong SC, Bartold PM, et al. Moving into a new era of periodontal genetic studies: relevance of large case-control samples using severe phenotypes for genome-wide association studies. *Journal of periodontal research*. 2014;49(6):683-95.
22. Wohlfahrt JC, Wu T, Hodges JS, Hinrichs JE, Michalowicz BS. No association between selected candidate gene polymorphisms and severe chronic periodontitis. *Journal of periodontology*. 2006;77(3):426-36.
23. Garlet GP, Cardoso CR, Mariano FS, Claudino M, de Assis GF, Campanelli AP, et al. Regulatory T cells attenuate experimental periodontitis progression in mice. *Journal of clinical periodontology*. 2010;37(7):591-600.
24. Pradeep, Avani R., et al. "Exploring the role of Th1 cytokines: interleukin-17 and interleukin-18 in periodontal health and disease." *Journal of oral science* 51.2 (2009): 261-266.
25. Shi Y, Wang H, Su Z, Chen J, Xue Y, Wang S, et al. Differentiation imbalance of Th1/Th17 in peripheral blood mononuclear cells might contribute to pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Scandinavian journal of immunology*. 2010;72(3):250-5.
26. Pradeep AR, Hadge P, Chowdhry S, Patel S, Happy D. Exploring the role of Th1 cytokines: interleukin-17 and interleukin-18 in periodontal health and disease. *Journal of oral science*. 2009;51(2):261-6.
27. Scardina GA, Messina P. Modifications of interdental papilla microcirculation: a possible cause of periodontal disease in Hashimoto's thyroiditis? *Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger: official organ of the Anatomische Gesellschaft*. 2008;190(3):258-63.

28. Vural P, Degirmencioglu S, Erden S, Gelincik A. The relationship between transforming growth factor-beta1, vascular endothelial growth factor, nitric oxide and Hashimoto's thyroiditis. *International immunopharmacology*. 2009;9(2):212-5.
29. Giannobile WV, Al-Shammari KF, Sarment DP. Matrix molecules and growth factors as indicators of periodontal disease activity. *Periodontology* 2000. 2003;31:125-34.
30. Gogakos AI, Duncan Bassett JH, Williams GR. Thyroid and bone. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2010;503(1):129-36.
31. Feitosa DS, Marques MR, Casati MZ, Sallum EA, Nociti FH, Jr., de Toledo S. The influence of thyroid hormones on periodontitis-related bone loss and tooth-supporting alveolar bone: a histological study in rats. *Journal of periodontal research*. 2009;44(4):472-8.
32. Matos Paraguassu, Gardênia et al. Alterações Ósseas e do Sistema Estomatognático associadas a Doenças Endócrino Metabólicas. *Rev Cubana Estomatol* [online]. 2013, vol.50, n.4, pp. 422-435. ISSN 0034-7507.

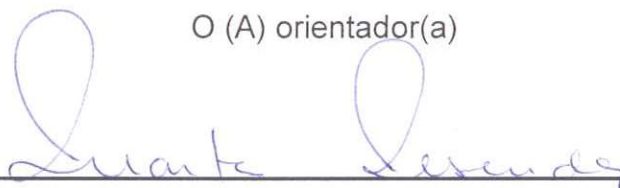
VI. ANEXOS

PARECER
(Entrega do trabalho final de Monografia)

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pelo(a) estudante Ana Josefina Morais Vilaça com o título: «Relação entre tiroidite de Hashimoto e Doença Periodontal – que evidência?» está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

28/05/2015

O (A) orientador(a)

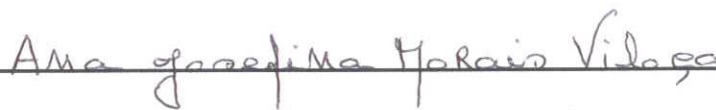
A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Luís Almeida', is written over a solid horizontal line.

DECLARAÇÃO

Monografia de Investigação/ Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

27/05/2015

A horizontal line is drawn across the page, with the handwritten signature 'Ana Carolina Horácio Vilosa' written over it.

O/ A investigador(a)