Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.12, 2024
ISSN 2178-6925

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS DO HIPOTIREOIDISMO DE HASHIMOTO

IMMUNOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF HASHIMOTO'S HYPOTHYROIDISM

Guthierry Hermann Rainer Andrade
Acadêmico do curso de Farmácia, Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Brasil.
E-mail: rainerguthierry@gmail.com

Lorrany Scharemberg Barbosa
Acadêmica do curso de Farmácia, Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Brasil.
E-mail: lorranyscharemberg@gmail.com

Luiz Felipe Rodrigues Figueiredo
Acadêmico do curso de Farmácia, Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Brasil.
E-mail: lfrf.luizfelipe@gmail.com

Paloma Benigno Morais
Mestre, docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Brasil.
E-mail: palomabenigno@gmail.com

Resumo

O Tireoidismo de Hashimoto é uma doença inflamatória autoimune da tireoide, caraterizada pela produção de anticorpos direcionados contra a glândula tiroide provocando uma inflamação crônica, responsável pelo hipotireoidismo caraterístico desta doença. A resposta imunológica envolve ativação linfócitos T (CD4+ auto-reativos e CD8+ citotóxicos) e células B produtoras de anticorpos. Neste trabalho, o objetivo foi realizar uma revisão acerca dos aspectos imunológicos envolvidos no desenvolvimento do tireoidismo de Hashimoto de modo que a pesquisa se concentrou na compreensão da fisiopatologia no entendimento da resposta exacerbada do organismo a esta doença autoimune. Este estudo evidenciou que a tireoidite de Hashimoto parece ser causada por um evento inflamatório iniciador seguido por resposta auto-reativa específica do sistema imunológico. Caracteriza-se essencialmente pela produção de autoanticorpos a antitireoglobulina (TG) e

tireoperoxidase (TPOAb) contra as proteínas da tireoide e pela elevada infiltração linfocitária capaz de provocar inflamação dos tecidos que conduzem inevitavelmente à destruição da glândula.

Palavras chaves: Tireoidite de Hashimoto; Doença autoimune; Tireoide; Hipotireoidismo.

Abstract

Hashimoto's Thyroiditis is an autoimmune inflammatory disease of the thyroid, characterized by the production of antibodies targeting the thyroid gland, leading to chronic inflammation responsável for the hypothyroidism typical of this condition. The immune response involves the activation of T lymphocytes (auto-reactive CD4+ and cytotoxic CD8+) and B cells that produce antibodies. This study aimed to review the immunological aspects involved in the development of Hashimoto's Thyroiditis, focusing on understanding its pathogenesis, physiopathology, and the body's exacerbated response to this autoimmune disease. The findings indicate that Hashimoto's Thyroiditis seems to be triggered by an initial inflammatory event followed by a specific auto-reactive immune response. It is essentially characterized by the production of autoantibodies to thyroglobulin (TG) and thyroid peroxidase (TPOAb) against thyroid proteins, as well as extensive lymphocytic infiltration that causes tissue inflammation, ultimately leading to glandular destruction.

Keywords: Hashimoto's Thyroiditis; Autoimmune disease; Thyroid; Hypothyroidism.

1. Introdução

A tireoide é considerada uma das maiores glândulas do sistema endócrino, a qual desempenha as suas principais funções através da síntese e secreção dos hormônios tireoidianos (HT) (GUYTON; HALL, 2017). Nesse sentido, os HT, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), atuam significativamente na metabólica, bem como influenciam a dinâmica de vários sistemas atividade fisiológicos (BERNE; LEVY, 2018).

Em 1912, Hashimoto descreveu 4 pacientes com alterações crônicas na tireoide as quais denominou de "struma lymphomatosa". Nestes pacientes, a tireoide foi caracterizada por infiltração linfocítica difusa, fibrose e atrofia parenquimatosa, e alterações eosinofílicas em células acinares. Desde então a doença recebeu diversos nomes como Tireoidite de Hashimoto, tireoidite crônica, tireoidite linfocítica, bócio linfoadenomatoso e, recentemente, tireoidite autoimune (MCCONAHEY et al., 1962).

A Tireoidite de Hashimoto consiste na inflamação da tiroide causada por uma falha do sistema imunológico, visto que o organismo fabrica anticorpos contra as células saudáveis da tiroide e estes provocam a destruição da glândula (AZEVEDO et al., 2019).

Apresenta-se principalmente sob duas formas, a forma atrófica (tireoidite atrófica) e a forma com bócio. Ambas são caracterizadas pela presença de tireoidite linfocítica, anticorpos antitireóide no sangue e vários graus de disfunção tireoidiana (DAYAN, 1996).

Esta doença foi incomum por muitos anos e o diagnóstico era feito após uma tireoidectomia. Atualmente é a doença tireoidiana mais comum, e frequentemente associada ao hipotireoidismo, sua incidência é maior no sexo feminino, em adolescente ou meia idade (GORDIN et al., 1979).

Reconhecendo a importância da Tireoidite de Hashimoto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão acerca dos aspectos imunológicos como na compreensão da fisiopatologia envolvida no desenvolvimento do Tireoidismo de Hashimoto.

2. Aspectos Imunológicos

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

A imunidade humoral é mediada por anticorpos, que são produzidos pelos linfócitos ou células B. A imunidade celular é mediada pelos linfócitos ou células T que, através dos antígenos, reconhecem as substâncias como estranhas ou próprias ao organismo e desencadeiam respostas imunológicas específicas. Essas respostas imunes específicas ocorrem pela presença de receptores de membrana nos linfócitos que são capazes de distinguir os antígenos através dos determinantes antigênicos ou epítopos. Todos os indivíduos têm receptores de antígenos nos linfócitos T capazes de reconhecer auto-antígenos tireoidianos, assim como milhares de outros auto- antígenos (ABBAS, 2012).

Desse modo, as células T dispõem de receptores para antígenos e para as proteínas de superfície das células apresentadoras de antígenos que fazem parte do MHC. O MHC corresponde a um grupo de proteínas especializadas, expressas na

superfície das células imunes do indivíduo. Essas proteínas são responsáveis por apresentar antígenos associados às células do indivíduo, para seu reconhecimento por células T CD4 (auxiliares) e CD8 (citotóxicas) visando assegurar a interação das células T apenas com outras células do indivíduo, e não diretamente com microorganismos. O MHC humano denomina-se HLA (antígeno leucocitário humano), o qual desempenha um papel central na seleção clonal na resposta imune normal e na apresentação de auto-antigénios (DE CASTRO VASCONCELOS, 2017).

As células lesadas da tireoide, como é o caso das células dendríticas e macrófagos, podem exibir novos epítopos ou desmascarar epítopos escondidos, que levam à libertação de auto-antigénios positivos para a classe II do complexo (MHC), devido ao IFN-γ, citocina libertada pela Th1, célula CD4+ tipo 1, que induz a expressão destes antigénios HLA classe II nas células da tireoide tornando-as suscetíveis ao ataque autoimune (LIONTIRIS & MAZOKOPAKIS, 2017). Os três antigénios fulcrais na imunidade tireoidiana estão definidos sendo estes, a Tireoglobulina (TG), o recetor de TSH (TSH-R) e a tireoperoxidase (TPO) (DE CASTRO VASCONCELOS, 2017) Importante esclarecer que as células TCD4+ são também conhecidas como T-helper (Th) ou auxiliares visto que na sua superfície apresentam uma proteína CD4 e são responsáveis por auxiliar outras células no processo imune, diferenciando-se após exposição a um antigénio em Th1 e Th2 e que as células TCD8+ conhecidas por células T citotóxicas, expressam na sua superfície a proteína CD8 e têm como principal função a destruição de células infetadas por vírus ou células tumorais. Na TH há maior quantidade de células TCD8+ do que células TCD4+ (LIONTIRIS & MAZOKOPAKIS, 2017).

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

De acordo com a produção de citocinas pelas células T helper (Th), que são dependentes de fatores exógenos, poderá haver 2 caminhos possíveis consoante a polarização das células Th, podendo haver uma evolução na destruição autoimune da tiroide com disfunção da glândula que conduz automaticamente a uma tiroidite de

Hashimoto, forma com bócio, sendo essa via caraterizada pela imunidade celular com ativação de Th1, onde há secreção de citocinas como o interferão-gama (IFN-γ), interleucina (IL-2) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), levando a uma infiltração linfocitária da tireoide e mediação por linfócitos T CD8+ citotóxicos e pelo complemento da toxicidade celular (BOTELHO, 2018).

A interleucina IFN-γ libertada pelas células do grupo Th1 tem como função inibir diretamente a iodação das células da tireoide e a síntese de tireoglobulina, e ainda, induzir a expressão de moléculas HLA-DR do MHC classe II na superfície das células tiroideias responsável por prolongar o processo autoimune. Outra das citocinas libertadas pelas células Th1 é a interleucina TNF-α, produzida normalmente por macrófagos e com efeito citotóxico sobre as células tireoidianas (BOTELHO, 2018).

Já quando o caminho é caraterizado pelo predomínio de imunidade humoral via ativação de Th2, falamos da forma atrófica da Tireoidite de Hashimoto e da Doença de Graves, caraterizadas pela indução de linfócitos B antigénio-específicos que ao produzirem anticorpos anti-recetor de TSH (TRAb) bloqueadores de estímulos levam à Tireoidite de Hashimoto e ao produzirem TRAb estimuladores da glândula levam à Doença de Graves (NASCIMENTO, 2017)

Após estes mecanismos típicos de imunidade celular descritos acima, o próximo acontecimento é a apoptose através de mecanismos dependentes do recetor Fas ou CD95 que vão levar à destruição tiroideia e consequentemente ao desenvolvimento da tiroidite de Hashimoto (DE CASTRO VASCONCELOS, 2017).

3. Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico da Tireodite de Hashimoto envolve a interrupção no auto tolerância aos autoantígenos tireoidianos, caracterizando um estado de falência gradual da tireoide devido à destruição autoimune de tal glândula. A indução da autoimunidade tireoidiana é acompanhada por uma depleção progressiva dos tirócitos, e, além da ligação de anticorpos antitireoidianos (antitiroglobulina e antiperoxidase tireoidiana), outros mecanismos que podem estar envolvidos nessa

depleção são a morte celular mediada por célula T citotóxica CD8+ e a morte celular mediada por citocinas (KUMAR et al., 2010).

O aglomerado de linfocitos na região dos foliculos tireoidianos produz uma resposta imunológica por meio da liberação de citocinas inflamatórias que podem atuar atraindo e ativando macrófagos e provocando lesões inflamatórias nas células foliculares. Além desse mecanismo, os linfocitos T do tipo CD8+ atuam liberando substâncias citotóxicas promovendo a morte das células tireoidianas, dessa forma, comprometendo a sintese dos hormônios (T3 e T4) e assim causando diversas alterações fisiológicas tais como aumento da glândula, edema nas pálpebras, constipação e dispneia (BRENTA, 2013; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2015).

O estágio inicial do curso clínico é caracterizado pela destruição das células foliculares tireoidianas, podendo ser liberadas quantidades excessivas de coloide armazenado, ocasionando aumento transitório dos níveis de hormônio tireoidiano. Ao se atingir um estágio mais avançado, a glândula é quase totalmente destruída, e surgem os sintomas clínicos do hipotireoidismo (GOLAN et al., 2018).

O diagnóstico da Tireodite de Hashimoto baseia-se num conjunto de fatores. O principal marcador sorológico são os anticorpos contra a tireoide peroxidase (anti-TPO), encontrados em 95% dos pacientes com Tireodite de Hashimoto. Anticorpos contra a tiroglobulina (antiTG) também são úteis no diagnóstico, embora menos sensíveis e específicos. O ultrassom do pescoço é o exame de imagem mais comumente utilizado nos pacientes com doença tireoidiana, sendo que a principal característica encontrada em pacientes com Tireoidite de Hashimoto é a redução acentuada da ecogenicidade do parênquima tireoidiano. A função tireoidiana é avaliada pela medição dos níveis séricos de TSH e tiroxina livre (FT4). O TSH é considerado o parâmetro mais importante para monitorar a função da tireoide, pois seus níveis são sensíveis até mesmo a mínimas variações nos hormônios tireoidianos circulantes. A terapia para o tratamento do hipotireoidismo decorrente da TH consiste na administração oral, diária, e por toda a vida, de levo tiroxina sintética (L-T4), em uma faixa de dose de 1.6-1.8 µg por quilograma de peso corporal (CATUREGLI; DE REMIGIS; ROSE, 2014).

4. Considerações Finais

Concluindo, a Tireoidite de Hashimoto é uma doença autoimune complexa que envolve uma resposta imunológica desregulada, resultando na destruição progressiva da glândula tireoide. Logo, os aspectos imunológicos desempenham um papel crucial na patogênese da doença, com a ativação de linfócitos T e B, produção de citocinas inflamatórias e a formação de autoanticorpos. Nesse sentido, a compreensão desses processos é essencial para o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da Tireoidite de Hashimoto.

Conquanto essa condição possa afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, o tratamento com hormônio tireoidiano sintético pode ajudar a controlar os sintomas e normalizar os níveis hormonais. Diante disso, pesquisas contínuas sobre os aspectos imunológicos da doença podem levar a avanços no desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes.

É importante que os profissionais de saúde estejam cientes dos aspectos imunológicos dessa doença e trabalhem em estreita colaboração com os pacientes para fornecer o tratamento adequado e o acompanhamento necessário ao longo do tempo. Portanto, ao fazer isso, é possível melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados pela Tireoidite de Hashimoto e garantir que eles tenham acesso às melhores opções de cuidados médicos disponíveis.

Referências

AKAMIZU, T.; AMINO, N. **Hashimoto's Thyroiditis**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905412/>. Acesso em: 06 out. 2023

AZEVEDO, C. M. DE, BIZON, F. T., FRAZONI, J. P., PISSINATI, Y. G., & MENEGUELLI, A. Z. (2019). **Os efeitos da síndrome de Hashimoto na odontologia**. *Revista Saberes Da UNIJIPA*, *12*(1), 35–46. Acesso em: 29 set. 2023

BERNE, LEVY. **Fisiologia** -7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. 867 p. Acesso em: 29 set. 2023

CATUREGLI, P.; DE REMIGIS, A.; ROSE, N. R. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. **Autoimmunity Reviews**, [s. l.], v. 13, n. 4-5, p. 391-397, 2014.

DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.007. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434360/. Acesso em: 06 out. 2023.

DAYAN, Colin M.; DANIELS, Gilbert H. Chronic autoimmune thyroiditis. **New England journal of medicine**, v. 335, n. 2, p. 99-107, 199. Acesso em: 03 out. 2023

DE CASTRO VASCONCELOS, J. **. Doença autoimune da tireoide (Doença de Graves e Tireoidite de Hashimoto): Estudo de marcadores celulares de apoptose e proliferação celular e a relação com caraterísticas clínicas, laboratoriais e anatomopatológicas**. Acesso em: 03 out. 2023

GOLAN, D. E.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. 950 p. Acesso em: 06 out. 2023

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado De Fisiologia Médica**. 13. ed. Rio De Janeiro: Elsevier, 2017. Acesso em: 06 out. 2023

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran Patologia Básica**. Elsevier Brasil, 2015. Acesso em: 08 nov. 2024

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. Robbins e Cotran: **Patologia - bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1458 p. Acesso em: 08 nov. 2024

LIONTIRIS, M.; EE MAZOKOPAKIS. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients.Points that need more investigation. **Hellenic journal of nuclear medicine**, v. 20, n. 1, p. 51–56, 2017. Acesso em: 06 out. 2023

MARSHALL, J. S. et al. An Introduction to Immunology and Immunopathology. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 14, n. S2, set. 2018. Acesso em: 06 out. 2023

MCCONAHEY, W. M. et al. On the Increasing Occurrence of Hashimoto's Thyroiditis. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 22, n. 5, p. 542–544, 1 maio 1962. Acesso em: 29 set. 2023

NASCIMENTO, J. C. N. DO. **Tiroidite linfocítica e neoplasias: que associações existem?** Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/31726>. Acesso em: 3 out. 2023.