



ABSTRACT

RELAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES INTESTINAIS E TIREOIDITE DE HASHIMOTO.

RELATIONSHIP BETWEEN INTESTINAL CHANGES AND HASHIMOTO THYROIDITIS.

Rejane Savi Mondo¹
Thaís Fernandes Luciano¹

RESUMO

Introdução: Na tireoide ocorre a produção de hormônios importantes para funcionamento de todo o organismo. Dentre as diversas alterações que podem ocorrer, a manifestação autoimune chamada tireoidite de Hashimoto é a mais comum, nos diversos gatilhos identificados na literatura há evidências que pessoas com doenças autoimunes são mais prováveis em indivíduos com disbiose intestinal.

Objetivo: verificar a relação entre a disbiose intestinal e hipotireoidismo de Hashimoto. **Materiais e método:** Realizou-se revisão da literatura utilizando os bancos de dados MEDLINE, SCIELO e PUBMED, sendo selecionados artigos nacionais e internacionais abordando os temas disbiose intestinal, tireoidite de Hashimoto e microbiota. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa. **Resultados e conclusão:** Os diferentes estudos selecionados para a construção do presente estudo permitiram compreender que tanto a homeostase periférica da tireoide pode ser sensível as alterações da microbiota, como também há evidências de que a gênese e a progressão de distúrbios autoimunes da tireoide podem ser significativamente afetada por uma alteração na composição microbiana intestinal.

Palavras-chave: Tireoidite de Hashimoto. Disbiose intestinal. Microbiota.

Introduction: There is a production of hormones important for the functioning of the whole organism. Among the various changes that can occur, an autoimmune manifestation called Hashimoto is the most common, in several triggers detected in the literature there are people who suffer from autoimmune diseases are more likely in individuals with intestinal disorder

Objective: to verify the relationship between intestinal dysbiosis and Hashimoto's hypothyroidism. **Materials and method:** A literature review was carried out using the MEDLINE, SCIELO and PUBMED databases, with national and international articles on intestinal dysbiosis, Hashimoto's thyroiditis and microbiota being selected. The literature search included original articles, review articles and guidelines written in English and Portuguese. **Results and conclusion:** The different studies selected for the construction of this study allowed us to understand that both peripheral thyroid homeostasis can be sensitive to changes in the microbiota, as well as there is evidence that the genesis and progression of thyroid autoimmune disorders can be significantly affected by a change in the intestinal microbial composition.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis. Intestinal dysbiosis. Microbiota.

¹Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Programa de Pós-Graduação em Nutrição Funcional, Criciúma, Santa Catarina, Brasil.

E-mail dos autores:

rejanesm@live.com

bionutrithais@gmail.com

Autor correspondente:

Thaís Fernandes Luciano

¹Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)

Av. Universitária, 1105 - Universitário, Criciúma - SC, 88806-000

Fone: (48) 3431-2500

INTRODUÇÃO


A glândula tireoide possui forma de borboleta, com dois lobos e se localiza na parte anterior do pescoço. A produção de hormônios, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), importantes para a função de órgãos como o cérebro, rins, fígado e coração acontecem na tireoide¹. A função da tireoide é controlada pela hipófise, localizada no cérebro. A hipófise produz o hormônio estimulador da tireoide (TSH), que induz a tireoide a produzir T3 e T4¹. Através da síntese de hormônios, a tireoide regula diversas funções no metabolismo, dentro eles, o metabolismo basal. Além disso, a tireoide possui papel importante sobre o crescimento e o desenvolvimento do embrião, regulação do ciclo menstrual, fertilidade, peso corporal, memória, concentração, humor e controle emocional. Dentre as diversas alterações que a tireoide pode apresentar, a tireoidite de Hashimoto vem crescendo exponencialmente, sendo a de maior prevalência².

A doença autoimune da tireoide (tireoidite de Hashimoto) é a principal causa do Hipotireoidismo primário, os principais marcadores bioquímicos são Anticorpos: Antitireoglobulina (anti-tg), e um Anti-tireoperoxidase (anti-TPO)³. Na tireoidite de Hashimoto há produção dos anticorpos, já mencionados e extensa infiltração

linfocitária resultando em inflamação tecidual e destruição celular⁴.

Os sintomas da tireoidite de Hashimoto são: cansaço, depressão, constipação, alteração do peso e intolerância ao frio⁵. Além da predisposição genética e bloqueios no sistema imunológico, fatores ambientais, como excesso de iodo, uso de medicamentos, bem como deficiência de vitamina D podem estar envolvidos com o desenvolvimento da doença. Dentre os diversos gatilhos identificados e caracterizados pela literatura, o intestino interage com vias tireoidianas, podendo alterar o funcionamento dessa glândula tão importante para o metabolismo⁶. Há evidências na relação entre doenças autoimunes, inflamatórias, neurodegenerativas e metabólicas com desequilíbrio na microbiota intestinal, ou sendo assim doenças autoimunes tem maior probabilidade em indivíduos que possuem disbiose intestinal⁷.

O intestino é o principal órgão responsável pela absorção dos nutrientes, assim, o bom funcionamento da microbiota intestinal é essencial para a saúde de todo o organismo. No adulto, a composição microbiana intestinal é bastante estável, mas pode ser alterada por hábitos alimentares inadequados, uso de drogas ou doenças⁸. Encontra-se no intestino três



categorias bacterianas divididas em comensais, mutualistas e oportunistas. Entretanto, quando essa relação de mutualismo entre hospedeiro e comensal encontra-se em desequilíbrio, classificamos como como disbiose intestinal⁹. Corroborando a isso, a microbiota intestinal exerce algumas funções metabólicas essenciais na digestão e absorção de nutrientes, desintoxicação e síntese de vitaminas. Em adição, cabe ressaltar que a microbiota é fundamental no desenvolvimento do tecido linfoide associado ao trato gastrointestinal (GALT), o componente maior do sistema linfoide que contém mais de 70% do total sistema imunológico⁹. Com isso a microbiota é capaz de inibir ou ativar enzimas influenciando o estado epigenético de todo o organismo⁹.

Sabendo da importância da alimentação sobre a saúde intestinal e consequentemente equilíbrio da tireoide, o presente estudo buscou fazer uma revisão acerca dos mecanismos que envolvem o eixo intestino/tireoide.

MATERIAIS E MÉTODOS

Com finalidade de atingir os objetivos propostos, realizou-se uma revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados

MEDLINE, SCIELO e PUBMED, sendo selecionados artigos acerca da relação entre microbiota e tireoidite de Hashimoto. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa.

EPIDEMIOLOGIA DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO

Tireoidite de Hashimoto, também conhecida como tireoidite linfocítica crônica e tireoidite autoimune é considerada a doença autoimune mais comum. Sua prevalência tem aumentado devido à elevação no número de pacientes imunodeprimidos. Afeta principalmente indivíduos entre 30 e 50 anos de idade e raramente ocorre em crianças¹⁰. A doença ocorre, principalmente, em mulheres, sendo de 5 a 8 vezes mais frequentes neste público do que em homens. Esse fato pode estar relacionado à herança genética ou na desintoxificação de algumas substâncias que podem causar lesões às células tireoidianas¹⁰.

Estima-se que a prevalência na população geral seja em torno de 4% a 10%. No Brasil, a prevalência de TSH elevado em uma amostra representativa de 1220 mulheres adultas da cidade do Rio de Janeiro foi de 12,3%, alcançando 19,1% entre aquelas acima de 70 anos¹¹.

FISIOPATOLOGIA DA TIREOIDE DE HASHIMOTO

A Tireoidite de Hashimoto é um distúrbio autoimune da tireóide, caracterizado pela presença de anticorpos, precisamente o anticorpo antitireoglobulina (TG), anticorpo antitireoperoxidase (TPO) e anticorpo antirreceptor de TSH, contra tecidos específicos da tireóide. Neste caso, ocorre a formação de infiltrado linfocitário, com destruição da arquitetura lobular e comprometimento da função da glândula⁸.

A tireoidite de Hashimoto é um distúrbio autoimune que destrói as células da tireoide através de processos imunológicos mediados por células e anticorpos. A doença é caracterizada pela presença de anticorpos (TPO Ab e TG Ab) conhecidos como peroxidase da tireoide e tireoglobulina. Esse ataque ocorre pela substituição de um tecido infiltrado linfócito, causando uma fibrose na tireoide¹².

Acredita-se que o processo autoimune inicia com a ativação dos linfócito. Durante a tireoidite de Hashimoto, linfócitos recrutam células B e células T CD8+ na tireóide. A progressão da doença leva à morte das células da tireóide, levando ao aparecimento do hipotireoidismo. Existe a teoria da infecção

por vírus ou bacteriana com proteínas muito similares à proteína tiroideia¹³.

FATORES ETIOLOGICOS DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO

Altas taxa de ingestão de iodo, deficiência de selênio, poluentes como fumaça de cigarro, doenças infecciosas como hepatite C crônica e certas drogas, estão implicados no desenvolvimento². Assim, sabe-se que longo tempo de exposição a iodo pode levar ao aumento da iodação da tireoglobulina, com consequente aumento de sua deficiência de selênio, reduzindo a atividade das selenoproteínas, incluindo a glutatona peroxidase (GPx) que oxida peróxido de hidrogênio usando a glutatona como substrato. Como consequência da redução da GPx há um aumento da concentração de peróxido de hidrogênio podendo promover inflamação crônica de baixo grau e doença tireoidiana. Poluentes ambientais como fumaça, bifenil policlorato, solventes e metais estão implicados na inflamação e no processo autoimune².

A ingestão de nutrientes tem uma influência fundamental no espectro de distúrbios da tireóide na população. Existe um papel muito importante de alguns micronutrientes comuns, principalmente

ferro e vitamina D, zinco e selênio, quando relacionado a tireoide de Hashimoto⁸.

O iodo e o selênio fazem parte do metabolismo da tireoide, uma vez que sua absorção seja prejudicada pela alteração da microbiota intestinal e influencia na excreção de iodo urinário⁸. Outro fator que pode influenciar na má absorção é a preferência das bactérias por selênio, um elemento essencial, com extensa distribuição e diferentes funções, como ativação de células imunológicas e participação na detoxificação do organismo¹⁴.

ALTERAÇÕES METABÓLICAS DA TIREOIDE DE HASHIMOTO

A principal função da tireoide é produzir dois hormônios, T3 e T4, responsáveis pela regulação do metabolismo de proteínas, carboidratos e gorduras. Os hormônios T3 e T4, especialmente o T3 ativo, afetam todas as células do corpo através da regulação do consumo de oxigênio e metabolismo, além disso, afetam direta e indiretamente outros sistemas, como a pressão sanguínea, digestão e reprodução¹⁵.

Indivíduos que apresentam Tireoidite de Hashimoto podem ter dificuldade em lembrar coisas e problemas com a concentração. Além disso,


irritabilidade excessiva, distúrbios do sono, ansiedade, alterações de humor e depressão são sinais e sintomas recorrentes dessa alteração da tireoide. A causa exata desses sintomas ainda não foi totalmente explicada¹⁶

DIAGNOSTICO DA TIREOIDE DE HASHIMOTO E ORIENTAÇÕES NUTRICIONAIS

Através de exames laboratoriais, os marcadores de maior relevância para ajudar no diagnóstico de hipotireoidismo são a determinação das concentrações séricas de TSH e da hormônio T4 livre. O exame do anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO) é considerado o melhor marcador sorológico para estabelecer o diagnóstico da tireoidite de hashimoto sendo detectado em aproximadamente 95% dos pacientes⁴.

Ultrassonografia pode mostrar imagens variadas, desde aumento da glândula com textura normal ou sugestiva de múltiplos nódulos mal definidos e pseudo-nódulos são caracterizados por alterações no tecido tireoideano de natureza inflamatória localizada e o tecido tireoideano alterado pode apresentar áreas de fibrose⁶.

Nas últimas décadas, a população está aumentando o consumo de



alimentos com alta densidade calórica, alta palatabilidade, baixo poder sacietógeno e de fácil absorção e digestão. Estas características favorecem o aumento da ingestão calórica aumento de gordura que contribuem para o desequilíbrio energético, desequilíbrios da microbiota intestinal, aumentando a permeabilidade intestinal e alterando a composição da microbiota intestinal¹⁷.

IMPORTÂNCIA DAS BACTÉRIAS INTESTINAIS

A microbiota do intestino humano é formada por várias cepas de bactérias, essa diversidade deve-se a fatores genéticos e ambientais, que são os responsáveis por características bacterianas particulares de cada microbiota intestinal²⁷. Diversos fatores influenciam na colonização intestinal do ser humano, dentre os fatores, destacam-se o parto, a duração da amamentação, a idade e principalmente os hábitos alimentares¹⁸.

A composição bacteriana varia qualitativamente e quantitativamente, onde a maior concentração está no intestino grosso devido à fermentação dos alimentos digeridos¹⁹. Os micro-organismos que se encontram no intestino são de extrema importância para o desenvolvimento de sistemas fisiológicos, como o imunológico,

nervoso e digestivo, além de desempenhar um papel metabólico essencial¹⁹.

As doenças multifatoriais que foram surgindo com o passar dos anos, sendo elas autoimunes, inflamatórias, neurodegenerativas e metabólicas, estão cada vez mais sendo associadas à problemas na microbiota intestinal, ou seja, faz-se relação entre mudanças composicionais provindas da doença e disbiose intestinal⁷.

O aumento de citocinas inflamatórias induz à desconjugação intestinal e reabsorção de hormônios da tireoide no intestino delgado, o efeito benéfico de *Lactobacillus reuteri* na homeostase da glândula tireoide foi observado em camundongos, eles apresentaram níveis mais altos de tiroxina e maior síntese de interleucina 10, uma citocina anti-inflamatória, ainda corroborando com esses resultados, os camundongos apresentaram uma redução das citocinas pró inflamatória, após a suplementação com *Lactobacillus reuteri*.²⁰

DISBIOSE

A disbiose é conceituada como um desequilíbrio entre as bactérias benéficas e nocivas do intestino humano. Algumas causas desse desequilíbrio são devidas ao uso de fármacos como antibióticos, bem como idade e fatores

hereditários. Todavia, está principalmente relacionada à má alimentação e estresse físico e psicológico, atingindo o sistema imune²¹.


O desequilíbrio da microbiota promove a perda de efeitos imunes reguladores na mucosa do intestino, sendo associada a um número de doenças inflamatórias. O equilíbrio durante o momento de colonização do TGI é um dos principais elementos para a modulação do sistema imune ideal e indução da tolerância imunológica²².

ALIMENTAÇÃO E HÁBITOS DE VIDA RELACIONADO A DISBIOSE

O desequilíbrio entre as bactérias benéficas e maléficas do intestino humano induzem a disbiose²¹. Está relacionada com fatores genéticos, uso de antibióticos, estresse físico e mental, além de desequilíbrios nutricionais. Portanto uma dieta nutricionalmente desbalanceada, com excesso de gorduras e açúcares, bem como de alimentos ultra processados podem induzir o surgimento de disbiose e doenças inflamatórias intestinais. Sabendo que o intestino tem uma correlação com diversos tecidos, alterações intestinais podem estar relacionadas com doenças metabólicas como o diabetes mellitus do tipo 2 e esteatose hepática²¹.

Um dos fatores que tem importante contribuição para o desequilíbrio da microbiota intestinal é a má digestão, em que o estômago produz ácido suficiente para extinguir as bactérias patogênicas ingeridas na maioria das vezes com alimentos. Além disso, outros fatores que também têm importância clínica são o abuso do laxante, o consumo excessivo de alimentos crus, exposição com frequência a toxinas ambientais, disponibilidade de material fermentável e o estado imunológico do hospedeiro⁴. A alimentação ocidental, rica em gorduras, carboidratos simples e refinados, associado à uma baixa ingestão de frutas e vegetais, podem levar à disbiose e conseqüentemente doenças cardiovasculares²¹. É necessário nutrir o organismo independentemente da alimentação que o indivíduo siga. Além de suprir as necessidades nutricionais é importante garantir que sejam bem digeridos e absorvidos²³. Por fim, uma alimentação inadequada aumenta as chances do desencadeamento de doenças e carências nutricionais de micronutrientes²³.

Ainda, o hipotireoidismo pode ser associado a alterações na motilidade do trato gastrointestinal, uma vez que os hormônios tireoidianos participam de reações motoras que envolvem o trato. Em um estudo conduzido com 30 mulheres com hipotireoidismo, foi observado distúrbios



em motilidade de forma significativa, prejudicando o trânsito esofágico e gástrico. Desta forma, devem envolver estratégias que visam a saúde intestinal, como o adequado aporte de fibras e fonte de prebióticos, especialmente de frutas, legumes, verduras e aumentar o consumo de água²⁴.

ALTERAÇÕES INDUZIDAS PELA DISBIOSE


Ter uma grande quantidade da cepa, como a Lactobacilos e Bifidobactérias que são microorganismos probióticos representativos, beneficiam a saúde humana modulando o sistema imunológico e melhoram as funções intestinais. Esses probióticos interferem na formação e na liberação de substâncias no trato gastrointestinal, afetando a atividade pancreática, a liberação do ácido clorídrico e da bile, o que pode ocasionar danos intestinais. Assim, a capacidade máxima de absorção dos nutrientes provenientes da via oral é prejudicada, podendo causar diversos problemas relacionado ao déficit de determinados micronutrientes²². Alobaculum é uma bactéria produtora de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) no intestino. As bactérias produtoras beneficiam o hospedeiro reduzindo à

inflamação e as endotoxinas intestinais no sangue²².

Os AGCC são dependentes de substratos disponíveis e estão em maiores concentrações do lado direito do cólon. Dentre os substratos mais comuns. O butirato atua como fatores tróficos para as células dos tecidos intactos e diminuem os mediadores de inflamação, pela capacidade de inibir a expressão das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) por meio da inibição da ativação do fator nuclear κ B (NF- κ B)²².

RELAÇÃO DAS DOENÇAS AUTOMUNES E DISBIOSE

O intestino abriga grande parte do sistema imunológico e possui a maior quantidade de celular secretoras de imunoglobulina do que qualquer outro órgão. O intestino possui um grande contato com antígenos alimentares, bactérias patogênicas, sendo de extrema importância a sua integridade. Quando a microbiota está em desequilíbrio e é exposta a antígenos não reconhecidos pode levar ao desenvolvimento de processos inflamatórios e distúrbios autoimunes. Esse quadro é um dos fatores que predispõe inúmeras patologias, por esse motivo a microbiota intestinal é muito estudada para auxiliar no tratamento de doenças²².



A presença da disbiose também provoca a falta de absorção de vitaminas e inativação de enzimas digestivas, resultando em prejuízos à digestão e induzindo a fermentação com sintomas de inchaço, desconforto abdominal, sobrepeso, desnutrição e até doenças mais graves como Diabetes Melitus tipo II, obesidade, síndrome do intestino irritável, esteatose hepática não alcoólica, neoplasias, doenças neurológicas, autoimunes, digestivas e doença celíaca¹⁸.

Estudo recente cujo o objetivo era investigar e caracterizar a composição microbiana intestinal de pacientes com TH, tanto quantitativa quanto qualitativamente. Foram coletadas amostras fecais de 29 pacientes com TH e 12 indivíduos saudáveis. Foram realizados o local V3 direcionado para PCR-DGGE do gene 16S rRNA e a PCR em tempo real para *Bifidobacterium Lactobacillus*, *Bacteroides vulgatus* e *Clostridium leptum*. A análise comparativa de estimativa da comunidade bacteriana demonstrou um nível elevado da flora intestinal em pacientes com TH em comparação com os controles, o que é uma indicação de crescimento bacteriano em pacientes com TH. Portanto, quanto mais a abordagem multicêntrica é obrigatória para compreender o mecanismo e o processo subjacente da disbiose bacteriana intestinal na doença de Hashimoto²⁵. Curiosamente,

em humanos, um dano morfológico e funcional da barreira intestinal foi semelhante em pacientes portadores de diabetes e com tireoidite autoimune o que sugere um mecanismo patogênico relacionado à alteração de permeabilidade intestinal e disbiose para tireoidite linfocítica crônica²⁵.

Com base nos dados apresentados, conclui-se que a Tireoidite de Hashimoto é um grave problema mundial de saúde pública, capaz de acarretar prejuízos à saúde, que indica a necessidade de diferentes estratégias interventivas para confrontar esse problema. Desta forma, constatou-se a relação da disbiose intestinal com a tireoidite de Hashimoto a permeabilidade intestinal alterada relacionada em pacientes com tireoidite de hashimoto juntamente com alterações morfológicas nos enterócitos duodenais. Nos pacientes com tireoide de Hashimoto a diminuição do metabolismo e um maior tempo de trânsito gastrointestinal, típico do hipotireoidismo, prejudicou a função dos microvilos e afetou a homeostase intestinal. Essa disfunção motora intestinal pode levar ao supercrescimento bacteriano do intestino delgado.

Eventualmente, o crescimento bacteriano pode levar à translocação bacteriana, induzindo complicações inflamatórias sistêmicas, como tireoidite

autoimune. Em ambas as doenças, um "intestino permeável" pode ser desencadeado por um desequilíbrio entre os taxa de microbiota que aumenta a barreira mucosa e cepas mucolíticas quando ocorre disbiose, antes da manifestação da doença.

Assim dietas "mediterrâneas" e vegetarianas que incluem frutas, vegetais, azeite e peixes oleosos são conhecidas por seus efeitos anti-inflamatórios e podem prevenir a disbiose.


CONCLUSÃO

Os diferentes estudos selecionados para a construção do presente estudo permitiram compreender que tanto a homeostase periférica da tireoide pode ser sensível as alterações da microbiota, como também há evidências de que a gênese e a progressão de distúrbios autoimunes da tireoide podem ser significativamente afetadas por uma alteração na composição microbiana intestinal.

REFERÊNCIAS

1. Sgarbi JA, Maciel R. Patogênese das doenças tiroidianas autoimunes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009 Feb;53(1):5-14.
2. Kuhnert LR. Tireoidite de Hashimoto, aspectos fundamentais e importância da diferenciação de métodos diagnósticos de espécies imunológicas e hormonais. 2017
3. Virili C, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S, Centanni M. Gut microbiota e tireoidite de Hashimoto. *Revisões em Distúrbios Endócrinos e Metabólicos*. 2018 Dez; 19 (4): 293-300.
4. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Tireoidite de Hashimoto: critérios clínicos e de diagnóstico. *Revisões de autoimunidade*. 1 de abril de 2014; 13 (4-5): 391-7.
5. da Silva AS, Maciel LM, de Mello LM, Magalhães PK, Nunes AA. Principais distúrbios tireoidianos e suas abordagens na atenção primária à saúde. *Revista da AMRIGS*. 2011 Oct;55(4):380-8.
6. Botelho IM. Prevalência de insuficiência de vitamina D em pacientes com tireoidite de Hashimoto e sua relação com autoimunidade tireoideana= Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid autoimmunity. 2014
7. Levy M, Blacher E, Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Current opinion in microbiology*. 2017 Feb 1;35:8-15.
8. Fontenelle LC, Feitosa MM, Severo JS, Freitas TE, Moraes JB, Torres-Leal FL, Henriques GS, do Nascimento Marreiro D. Thyroid function in human obesity:

- underlying mechanisms. *Hormone and Metabolic Research*. 2016 Dec;48(12):787-94.
9. Martinez RC, Bedani R, Saad SM. Evidências científicas sobre os efeitos na saúde atribuídos ao consumo de probióticos e prebióticos: uma atualização para as perspectivas atuais e os desafios futuros. *British Journal of Nutrition*. 2015 Dez; 114 (12): 1993-2015.
10. Hu S, Rayman MP. Vários fatores nutricionais e o risco de tireoidite de Hashimoto. *Tireoide*. 1 de maio de 2017; 27 (5): 597-610.
11. Sgarbi JA, Teixeira PF, Maciel LM, Mazeto GM, Vaisman M, Montenegro Junior RM, Ward LS. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de
12. Krysiak, R., Szkróbka, W., & Okopień, B. (2018). O efeito da dieta sem glúten na auto-imunidade da tireóide em mulheres sem uso de drogas com tireoidite de Hashimoto: um estudo piloto. *Endocrinologia Clínica e Experimental e Diabetes*. doi: 10.1055 / a-0653-7108
13. Cohen FF. O efeito da suplementação de selênio nos níveis dos anticorpos anti-peroxidase na tireoidite de hashimoto. 2017
14. Zimmermann MB, Boelaert K. Deficiência de iodo e distúrbios da tireóide. *Lancet Diabetes Endocrinol* . 2015; 3 (4): 286-295. doi: 10.1016 / S2213-8587 (14) 70225-6
15. Mezzomo TR, Nadal J. Efeito dos nutrientes e substâncias alimentares na função tireoidiana e no hipotireoidismo. *DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde*. 2016 Feb 22;11(2):427-43.
16. Quinque EM, Karger S, Arelin K, Schroeter ML, Kratzsch J, Villringer A. Estudo estrutural e funcional de RM do cérebro, cognição e humor na tireoidite de Hashimoto adequadamente tratada a longo prazo. *Psiconeuroendocrinologia*. 2014; 42 : 188–198. doi: 10.1016 / j.psyneuen.2014.01.015.
17. Zhao F, Feng J, Li J, Zhao L, Liu Y, Chen H, Jin Y, Zhu B, Wei Y. Alterações da microbiota intestinal em pacientes com tireoidite de Hashimoto. *Tireoide*. 1 de fevereiro de 2018; 28 (2): 175-86.
18. PASSOS MD, MORAES-FILHO JP. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arquivos de gastroenterologia*. 2017 Jul;54(3):255-62.
19. Colonetti K, Roesch LF, Schwartz IV. The microbiome and inborn

- 
- errors of metabolism: Why we should look carefully at their interplay?. *Genetics and molecular biology*. 2018 Sep;41(3):515-32.
20. Ma D, Forsythe P, Bienenstock J. O *Lactobacillus reuteri* vivo é essencial para o efeito inibitório na expressão da interleucina-8 induzida por fator de necrose tumoral alfa. *Infeção e imunidade*. 1 de setembro de 2004; 72 (9): 5308-14.
21. Tomasello G, Mazzola M, Leone A, Sinagra E, Zummo G, Farina F, Damiani P, Cappello F, Gerges Geagea A, Jurjus A, Bou Assi T. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016 Dec 12;160(4):461-6.
22. Paixão LA, dos Santos Castro FF. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. *Universitas: Ciências da Saúde*. 2016 Jul 13;14(1):85-96.
23. Almeida LB, Marinho CB, Souza CD, Cheib VB. Disbiose intestinal. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*. 2009 Dec;24(1):58-65.
24. Yaylali O, Kirac S, Yilmaz M, Akin F, Yuksel D, Demirkan N, Akdag B. O hipotireoidismo afeta a motilidade gastrointestinal ?. *Pesquisa e Prática em Gastroenterologia*. 2009 1 de janeiro de 2009.
25. Ishaq HM, Mohammad IS, Guo H, Shahzad M, Hou YJ, Ma C, Naseem Z, Wu X, Shi P, Xu J. Estimaco molecular de alteraco na composico microbiana intestinal em pacientes com tireoidite de Hashimoto. *Biomedicina e Farmacoterapia*. 1 de novembro de 2017; 95: 865-74.