



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Sintomas osteoarticulares em pacientes com tiroidite autoimune

Estudo de doentes de um serviço de Reumatologia

Maria Inês de Melo Ferreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Dr. Pedro Abreu

Covilhã, Abril de 2017

Dedicatória

À minha família.

Ao João.

Agradecimentos

Ao Dr. Pedro Abreu, que me marcou pelo seu profissionalismo e humanidade para com os doentes. Por todo o apoio, por todas as lições, um grande obrigada.

Aos meus pais, irmã, avós e restante família, pelo apoio incondicional, e por sempre me incentivarem a dar o meu melhor.

Ao João, por me convencer que sou capaz de tudo e por me dar sempre a mão.

Às minhas amigas, pelas palavras de apoio e incentivo, e sobretudo pelas gargalhadas e momentos de descontração.

À Covilhã que me acolheu.

À Faculdade de Ciências da Saúde, a todos os funcionários, professores e médicos com quem me cruzei nesta jornada, e que de alguma forma contribuíram para a minha formação.

A todos, um sincero muito obrigada.

Resumo

Introdução: A patologia autoimune da tiroide é a forma mais comum de doença autoimune, com maior representação no género feminino. A sua associação com doenças reumatológicas está demonstrada, sugerindo a presença de fatores etiológicos, ambientais, genéticos e mecanismos patogénicos comuns. Esta relação tem sido documentada em doentes com Síndrome de Sjögren, Artrite Reumatóide e Lúpus Eritematoso Sistémico. Evidências recentes demonstram que a tiroidite autoimune está também intimamente ligada às síndromes de dor crónica generalizada, incluindo a Fibromialgia, e que o défice de vitamina D poderá desempenhar um papel significativo no desenvolvimento de doenças autoimunes da tiróide.

Objetivo: Determinar a prevalência de patologia reumatológica nos doentes codificados com o diagnóstico de Tiroidite Autoimune, na consulta externa de Reumatologia da ULS de Castelo Branco.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo não controlado não aleatório, baseado na recolha de dados clínicos dos doentes com diagnóstico de Tiroidite Autoimune seguidos na consulta da Unidade de Reumatologia do Hospital Amato Lusitano, por diferentes condições reumatológicas, no período compreendido entre Março de 2011 e Agosto de 2016.

Resultados: A população em estudo é composta por 94 indivíduos do sexo feminino e apenas dois do sexo masculino, com média de idades de $52,74 \pm 11,34$ anos. Foi caracterizada a população em termos de anticorpos antitiroideos e outros anticorpos associados, com as seguintes frequências: 76,04% com valores de anti-TPO superiores a 60 U/ml, 56,25% com anti-TG superior a 60 U/ml, 46,88% com Anticorpo anti-nuclear positivo, 10,48% Fator Reumatóide positivo, 6,25% com positividade para anticorpo anti-dsDNA, 11,46% com algum dos anticorpos do painel ENA positivos, 2,08% de positividade para CCP. As patologias encontradas mais frequentemente associadas foram a Fibromialgia (28,13%), Conectivites (25%), Artrite Reumatóide (5,21%), e Espondilartropatia (4,17%). No grupo de doentes em estudo verificou-se, por ordem decrescente, os seguintes sinais e sintomas: poliartralgias (82,29%), dor muscular (41,67%), dor generalizada (33,33%), síndrome do túnel cárpico (12,5%), tendinopatia do ombro (8,33%) e artrite/sinovite (7,20%). Foram avaliados ainda os níveis de Vitamina D, sendo que 84,8% dos doentes têm níveis inferiores a 30 ng/mL.

Discussão: As manifestações musculo-esqueléticas são manifestações cada vez mais importantes na doença autoimune da tiróide, existindo estudos que sugerem a sua avaliação e gestão precoces no contexto desta doença.

Seria interessante aplicar a mesma metodologia noutros estudos a nível nacional, para se conseguir fazer uma caracterização mais precisa da doença reumatológica e sintomatologia musculoesquelética no contexto da tiroidite autoimune em Portugal, a fim de se poderem apresentar recomendações para a prática clínica baseadas em maior certeza e adequadas à população em causa.

Palavras-Chave: Tiroidite Autoimune; Manifestações Osteoarticulares; Doença Reumatológica; Dor Generalizada; Vitamina D.

Abstract

Introduction: Thyroid autoimmune pathology is the most common form of autoimmune disease, and it occurs particularly in females. Its association with rheumatologic diseases has been demonstrated, having been suggested the presence of environmental, genetic and other pathogenic mechanisms in common. This relationship has been documented in patients with Sjögren's Syndrome, Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. Recent evidence suggests that the autoimmune thyroiditis is also intimately connected to generalized chronic pain syndromes, such as Fibromyalgia, and that a vitamin D deficit may have an important role on the development of thyroid autoimmune diseases.

Goals: Determine the prevalence of rheumatologic pathology and signs/symptoms in the patients codified with the diagnosis "Autoimmune Thyroiditis", followed in the outpatient Rheumatology consultation of Hospital Amato Lusitano, in Castelo Branco, Portugal.

Methods: Retrospective cohort study, non-randomized, non-controlled, based on the clinical information of the patients with Autoimmune Thyroiditis followed in the outpatient Rheumatology consultation of Hospital Amato Lusitano, with different rheumatologic conditions, from March 2011 to August 2016.

Results: In the study population there are 94 female individuals, and only two males, with a mean age of $52,74 \pm 11,34$ years. In what concerns to anti-thyroid antibodies and associated antibodies, the results were as follows: 76,04% of patients have anti-TPO values above 60 U/ml, 56,25% have anti-TG above 60 U/ml, 46,88% have positive ANA, 10,48% are positive for RF, 6,25% are positive for anti-dsDNA, 11,46% of our patients are positive for some of the ENA panel antibodies and 2,08% are positive for CCP.

The most commonly found diseases were Fibromyalgia (28,13%), Connectivitis (25%), Rheumatoid Arthritis(5,21%), and Spondiloartropathy(4,17%). In this group of patients, we found the following signs and symptoms: polyarthralgias (82,29%), muscular pain (41,67%), generalized pain (33,33%), carpal tunnel syndrome (12,5%), shoulder tendinopathy(8,33%) e arthritis/synovitis (7,20%). We also gathered the levels of vitamin D, and found that 84,8% of our patients have vitamin D levels bellow 30 ng/ml.

Conclusion: Musculoskeletal manifestations are becoming increasingly important in the context of thyroid autoimmune disease, and there are studies that suggest their early evaluation and management in patients with this disease.

It would be interesting to apply our study methods nationally, to characterize more accurately the rheumatologic disease and musculoskeletal symptoms in the context of autoimmune thyroid disease in Portugal, in order to formulate recommendations for the clinical practice based on more certainty, and best suited to our population.

Keywords: Autoimmune thyroiditis; Musculoskeletal Manifestations; Rheumatologic Disease; Generalized Pain; Vitamin D.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo e palavras-chave	iv
Abstract and keywords.....	vi
Índice de Tabelas.....	x
Lista de Acrónimos.....	xi
1 - Introdução.....	1
1.1 - Objectivos.....	2
2 - Metodologia	3
2.1 - Construção do estudo.....	3
2.2 - Análise estatística dos dados	5
2.3 - Revisão Bibliográfica.....	5
3 - Resultados	6
3.1 - Género	6
3.2 - Idade	6
3.3 - Anticorpos	6
3.4 - Patologias associadas	9
3.5 - Sinais e sintomas.....	10
3.6 - Vitamina D.....	10
3.7 - Função tiroideia.....	12
4 - Estado da arte.....	13
4.1. Anticorpos	13
4.1.1. Anticorpos antitiroideos.....	13
4.1.2. Anticorpos associados à doença reumática	13
4.2. Patologias associadas	14
4.2.1. Artrite Reumatóide	14
4.2.2. Fibromialgia.....	15
4.2.3. Espondilartroptia.....	15
4.2.4. Síndrome de Sjögren.....	16
4.2.5. Lúpus Eritematoso Sistémico	16
4.3. Sintomatologia principal.....	17
4.3.1. Artralgias.....	17
4.3.2. Artrite.....	17
4.3.3. Síndrome do Túnel Cárpico	18
4.3.4. Dor.....	19
4.4. Vitamina D	19
4.4.1. Vitamina D e Tiroidite Autoimune: Tiroidite de Hashimoto e Doença de Graves	19

4.4.2. Vitamina D, Doenças Reumatológicas e Sintomas Musculoesqueléticos.....	20
5 - Discussão e principais conclusões.....	22
6 - Limitações do Estudo.....	26
7 - Perspectivas Futuras.....	27
Bibliografia	28

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição da população por género.....	6
Tabela 2 - Distribuição da população por idade	6
Tabela 3 - Valores positivos e negativos para anticorpo anti-TPO	6
Tabela 4 - Valores positivos e negativos para anticorpo anti-tiroglobulina	7
Tabela 5 - Valores positivos e negativos para anticorpos anti-nucleares.....	7
Tabela 6 - Valores positivos e negativos para Fator Reumatóide.....	7
Tabela 7 - Valores positivos e negativos para anticorpo anti-dsDNA.....	7
Tabela 8 - Valores positivos e negativos para anticorpos do painel ENA.....	7
Tabela 9 - Valores positivos e negativos para anticorpo anti-CCP.....	8
Tabela 10 - Valores médios de anticorpos anti-TPO e anti-TG nos grupos ANA positivo e ANA negativo	8
Tabela 11 - Patologias reumatológicas mais comumente associadas à tiroidite autoimune...9	
Tabela 12 - Principais sinais e sintomas verificados nesta população	10
Tabela 13 - Distribuição por valor de Vitamina D, considerando um <i>cutoff</i> de 30 ng/mL	10
Tabela 14 - Frequência das diversas condições reumatológicas nos grupos Vitamina D < 30 ng/mL e vitamina D ≥ 30 ng/mL.....	11
Tabela 15 - Frequência das diversas condições reumatológicas nos grupos Eutiroideu, Hipotiroideu e Hipertiroideu.....	12
Tabela 16 - Associações sugeridas entre défice de vitamina D e condição reumatológica.....	21

Lista de Acrónimos

ANA	Anticorpos Anti-Nucleares
APC	Células apresentadoras de antígenos
APso	Artrite Psoriática
AR	Artrite Reumatóide
CBP	Cirrose Biliar Primária
CCP	Péptido Citrulinado Cíclico
CTLA-4	<i>Cytotoxic lymphocyte antigen-4</i>
DAI	Doença Autoimune da Tiróide
DG	Doença de Graves
DITC	Doença Intersticial do Tecido Conjuntivo
dsDNA	<i>Double stranded DNA</i>
EA	Espondilite Anquilosante
ENA	<i>Extractable nuclear antigen</i>
EpA	Espondilartropatia
ES	Esclerose Sistémica
FcRL3	<i>Fc receptor like 3</i>
FM	Fibromialgia
FR	Fator Reumatóide
HAL	Hospital Amato Lusitano
HLA	<i>Human leucocyte antigen</i>
IL2RA	<i>Interleukin 2 receptor subunit alpha</i>
LES	Lúpus eritematoso sistémico
PTPN22	<i>Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22</i>
SAF	Síndrome anti-fosfolipídico
SD	Sem Dados
SS	Síndrome de Sjögren
SSA	<i>Sjögren's Syndrome related antigen A</i>
SSB	<i>Sjögren's Syndrome related antigen B</i>
STC	Síndrome do Túnel Cárpico
TAI	Tiroidite Autoimune
Tg	Tiroglobulina
TH	Tiroidite de Hashimoto
TPO	<i>Thyroid Peroxidase</i>
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i>
TSHR	<i>Thyroid-stimulating hormone receptor</i>
VDR	<i>Vitamin D receptor</i>

1. Introdução

As doenças autoimunes da tiróide são as doenças autoimunes mais frequentemente diagnosticadas, com uma prevalência de 5%,(1) que se considera subestimada por não incluir casos assintomáticos que se apresentam apenas com alteração dos anticorpos.

Estas doenças podem apresentar-se de diversas formas, sendo as mais comuns e mais bem estudadas a Doença de Graves (DG) e a Tiroidite de Hashimoto ou Tiroidite Linfocítica Crónica (TH), associadas a uma tiróide hiperfuncionante e hipofuncionante, respetivamente.

As condições supracitadas apresentam uma etiologia complexa com associação do desenvolvimento de autoimunidade contra a tiróide, um *background* genético potenciador e fatores ambientais como o tabaco, a dieta, infeções, medicação, localização geográfica e o *intake* de iodo. (2)

No que concerne à autoimunidade, sabe-se que os anticorpos mais comuns associados à TH são o anti-peroxidase tiróidea (anti-TPO) e o anti-tiroglobulina (anti-TG), embora estes também estejam presentes em cerca de 70% dos doentes com DG; por outro lado, os *thyroid-stimulating hormone receptor antibodies* (TRAb), muito comuns na DG, estão também presentes em alguns doentes com TH, embora em menor percentagem. (2)

As manifestações destas patologias podem passar pelos vários sistemas orgânicos, nomeadamente o endócrino, cardiovascular, gastrointestinal e musculoesquelético.

A patogénese das manifestações musculoesqueléticas na Tiroidite Autoimune (TAI) pode ser explicada por várias teorias. Poderá ter origem diretamente na disfunção da tiróide, principalmente no hipotireoidismo, que por si só pode dar origem a algumas manifestações dessa ordem. Por outro lado, nos doentes cuja função tiroideia foi previamente normalizada espontaneamente ou com recurso a medicação, a hipótese anterior não será viável; nestes casos, autores sugerem a influência direta de mecanismos associados à autoimunidade da tiróide, ou mesmo o aparecimento de doenças reumatológicas autoimunes concomitantemente com a doença autoimune deste órgão endócrino, que explicam os sintomas. (3)

Existe um espectro variado de manifestações musculoesqueléticas associadas à autoimunidade da tiróide, desde sintomas mais leves como fraqueza muscular, até mialgias, artrites, ou verdadeiros diagnósticos reumatológicos como a Artrite Reumatóide (AR), Espondilartropatias (EpA) e Fibromialgia (FM).

Estudos sugerem que as patologias mais frequentes são AR, Lupus Eritematoso Sistémico, FM, Síndrome de Sjögren, Artrite Psoriática e Conectivites, (4) enquanto os sintomas encontrados mais frequentemente são mialgias, artralgias e dor generalizada.

É neste contexto que se insere o presente estudo, que incide sobre uma população de doentes da consulta da Unidade de Reumatologia do Hospital Amato Lusitano (HAL), com diagnóstico de TAI.

1.1 Objetivos

Os objetivos deste trabalho de investigação são:

- (1) Estudar uma população de doentes com diagnóstico de TAI seguidos na consulta da Unidade de Reumatologia do HAL;
- (2) Concluir acerca das principais manifestações reumatológicas destes doentes, bem como da existência de alguma patologia reumatológica concomitante;
- (3) Comparar os resultados obtidos com estudos previamente realizados a nível mundial;
- (4) Estudar as relações entre os diferentes sintomas/patologias e a TAI, com base em informação científica atualizada.

2. Metodologia

2.1 Construção do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo não controlado não aleatório, baseado na recolha de dados clínicos dos doentes com diagnóstico de TAI seguidos na consulta da Unidade de Reumatologia do HAL, por diferentes condições reumatológicas, no período compreendido entre Março de 2011 e Agosto de 2016.

Foram incluídos no estudo os doentes seguidos na consulta de Reumatologia do HAL, com diagnóstico de TAI, a partir de Março de 2011. Como critério de exclusão, foi considerada a não existência de TAI como diagnóstico.

Após parecer favorável da Comissão de Ética do HAL, homologado a 20.07.2016, foram recolhidos e organizados os dados dos processos clínicos dos 96 doentes com critérios para constituir a população alvo deste estudo. Os dados para estudo foram organizados como se relata adiante:

- Sexo: feminino ou masculino;
- Idade: variável numérica;
- Fumador: sim ou não;
- Anticorpos anti-TPO e anti-TG: alterado ou não e valor.

Para a determinação do anti-TG e do anti-TPO utilizaram-se os métodos *ADVIA Centaur* (R) anti-TG e antiTPO, respectivamente (Siemens (R)): imunoensaios competitivos de fase heterogénea com reacção de quimioluminescência com éster de acriminado.

Considerou-se um valor negativo de anticorpo anti-TPO ou anti-TG qualquer valor abaixo de 60 u/mL.

- Função tiroideia, a partir do valor de TSH.

Para a determinação da TSH utilizou-se o método *ADVIA Centaur* (R) TSH (Siemens (R)): um imunoensaio de fase heterogénea de passagem única com dois anticorpos em sanduíche e reacção de quimioluminescência com éster de acrílica.

- Fator reumatóide (FR): positivo ou negativo? Considerou-se negativo um valor de FR inferior a 8 u/mL.
- Anticorpos antinucleares (ANA): positivos ou negativos? Considerou-se negativo um título inferior a 1:40.

- Anticorpos do painel ENA: positivo ou negativo? Considerou-se positiva a presença de qualquer dos seguintes anticorpos acima do valor de referência: anti-SSA, anti-SSB, Scl-70, Sp100, anti-Jo1.

-Anticorpos anti-CCP: positivo ou negativo? Considerou-se negativo um valor inferior a 20 u/mL.

Pretendeu-se estudar as patologias reumatológicas presentes nestes doentes, tendo a informação sido organizada da seguinte forma:

- Conectivite: sim ou não. Se sim, qual? Síndrome de *Sjögren* (SS); Lúpus Eritematoso Sistémico (LES); Miopatia; Esclerose Sistémica (ES); Cirrose Biliar Primária (CBP); Doença indiferenciada do tecido conjuntivo (DITC); Síndrome antifosfolípido (SAF); Colite ulcerosa; Vasculite leucocitoclástica / Crioglobulinemia mista.

- Artrite Reumatóide (AR): sim ou não.

- Fibromialgia (FM): sim ou não.

- Espondilartropatia (EpA): sim ou não. Se sim, qual? Espondilite Anquilosante (EA), Artrite Psoriática (APso), ou outra.

Foram recolhidos dados dos registos clínicos acerca das principais queixas dos doentes, que foram classificadas como presentes ou ausentes:

- Dor muscular;

- Dor generalizada;

- Poliartralgia;

- Artrite/sinovite;

- Capsulite;

- Síndrome do túnel cárpico (STC);

- Acropatia tiroideia;

- Tendinopatia.

Por último, foi recolhido o primeiro valor da vitamina D do processo clínico do doente, quando existente.

Todos os dados não constantes do processo clínico do doente foram classificados como sem dados (SD).

2.2 Análise Estatística dos dados

Os dados obtidos para análise estatística caracterizam-se da seguinte forma:

- Variáveis quantitativas contínuas: idade, valores de anti-TPO, anti-TG e vitamina D;
- Variáveis qualitativas multinominais: conectivite e espondilartropatia;
- Variáveis qualitativas dicotómicas: artrite reumatóide, fibromialgia, dor muscular, dor generalizada, poliartralgias, artrite/sinovite, capsulite, síndrome do túnel cárpico; acropatia tiroideia e tendinopatia.

Os dados foram analisados recorrendo ao software estatístico IBM SPSS *statistics* versão 24, tendo sido considerado o nível de significância 0,05.

Para efeitos de comparação de variáveis, usaram-se os seguintes testes:

- *t-student* para amostras independentes: usado para comparar médias entre dois grupos, como valores de anticorpos.
- qui-quadrado: teste de hipóteses não paramétrico usado quando se pretende comparar frequências de determinados eventos, como por exemplo patologias, estados de vitamina D e função tiroideia.

Os resultados foram organizados em tabelas para facilitar a sua análise.

2.3 Revisão Bibliográfica

A pesquisa bibliográfica que serviu de complemento a este trabalho foi efetuada mediante pesquisa de artigos científicos no motor de busca *Google Académico* e nas bases de dados informatizadas *PubMed*, *ResearchGate* e *Medscape*. Como palavras-chave foram empregues termos de pesquisa da base de dados *MeSH*, nomeadamente “*thyroiditis*”, “*rheumatic diseases*”, “*musculoskeletal diseases*”, “*rheumatoid arthritis*”, “*fibromyalgia*”, “*thyroiditis, autoimmune*”, “*vitamin D*”. Para efeitos de seleção dos resultados de pesquisa, apenas se consideraram artigos em língua inglesa e portuguesa relativos a tiroidite autoimune, doenças reumáticas, sintomas musculoesqueléticos, individualmente ou em associação. Foi dada preferência a artigos mais recentes.

3. Resultados

Após construção do estudo e análise das variáveis tendo por base a metodologia previamente explicada, apresentam-se neste capítulo os resultados obtidos.

3.1. Género

Tabela 1 - Distribuição da população por género

GÉNERO	CONTAGEM	%
FEMININO	94	97,92
MASCULINO	2	2,08
TOTAL	96	100%

Em relação à distribuição da população por sexo, a grande maioria dos doentes é do sexo feminino (97,92%), sendo apenas dois doentes do sexo masculino (2,08%).

3.2. Idade

Tabela 2 - Distribuição da população por idade

MÉDIA	52,74
DESVIO PADRÃO	11,34

A média de idades do grupo em estudo é de 52,74 ($\pm 11,34$) anos.

3.3. Anticorpos

Tabela 3 - Valores positivos e negativos para anticorpo anti-TPO

	CONTAGEM	%
ANTI-THYROID PEROXIDASE	Positivo	73 76,04
	Negativo	16 16,67
	Sem dados (SD)	7 7,29

Tabela 4 - Valores positivos e negativos para anticorpo anti-tiroglobulina

		CONTAGEM	%
ANTI-TIROGLOBULINA	Positivo	54	56,25
	Negativo	34	35,42
	Sem dados (SD)	8	8,33

Tabela 5 - Valores positivos e negativos para anticorpos anti-nucleares

		CONTAGEM	%
ANTICORPOS ANTI NUCLEARES	Positivo	45	46,88
	Negativo	23	23,96
	Sem dados (SD)	28	29,16

Tabela 6 - Valores positivos e negativos para Fator Reumatóide

		CONTAGEM	%
FATOR REUMATÓIDE	Positivo	10	10,42
	Negativo	38	39,58
	Sem dados (SD)	48	50

Tabela 7 - Valores positivos e negativos para anticorpo anti-dsDNA

		CONTAGEM	%
ANTI-dsDNA	Positivo	6	6,25
	Negativo	60	62,5
	Sem dados (SD)	30	31,25

dsDNA - *double stranded DNA*

Tabela 8 - Valores positivos e negativos para anticorpos do painelENA

		CONTAGEM	%
ENA	Positivo	11	11,46
	Negativo	51	53,13
	Sem dados (SD)	34	35,41

ENA - *Extractable Nuclear Antigen*

Tabela 9 - Valores positivos e negativos para anticorpo anti-CCP

		CONTAGEM	%
ANTI-CCP	Positivo	3	3,12
	Negativo	17	17,71
	Sem dados (SD)	76	79,17

CCP - péptido citrulinado cíclico

Relativamente à caracterização dos anticorpos selecionados, os resultados foram os seguintes: 76,04% com valores de anti-TPO superiores a 60 U/mL, 56,25% com anti-TG superior a 60 U/mL, 46,88% com ANA positivo, 10,48% FR positivo, 6,25% com positividade para anti-dsDNA, 11,46% com algum dos anticorpos do painel ENA positivos e 3,12% de positividade para anti-péptido citrulinado cíclico (CCP).

Tabela 10 - Valores médios de anticorpos anti-TPO e anti-TG nos grupos ANA positivo e ANA negativo

	ANA NEG (N=23) MÉDIA ± DP	ANA POS (N=45) MÉDIA ± DP	P (SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA)
IDADE	52,13 ± 12,14	52,58 ± 11,32	NS
ANTI-TPO	448,52 ± 525,61	606,10 ± 1475,03	NS
ANTI-TG	134,64 ± 152,62	248,79 ± 301	<0,05

Neg - negativo. Pos - positivo. p - *p-value*. DP - desvio-padrão. ANA - anticorpo anti-nuclear. Anti-TPO - anti-*thyroid peroxidase*. Anti-TG - anti-tiroglobulina.

Procurou-se fazer uma comparação entre o grupo com ANA negativo e o grupo com ANA positivo no que diz respeito à idade e aos valores dos anticorpos anti-TPO e anti-TG.

Relativamente à idade, o grupo com ANA negativo apresenta uma média de idades de 52,13 com desvio-padrão de 12,14 anos, enquanto o grupo com ANA positivo tem uma média de idades de 52,58 e desvio-padrão 11,32 anos, não se verificando qualquer significância estatística entre os dois grupos, com o teste *t-student* para amostras independentes.

Para determinar se existe uma relação entre os dois grupos para os valores de anti-TPO, aplicou-se o teste *t-student* para amostras independentes com nível de significância 0,05, que mostrou não existir diferença significativa positividade ou negatividade de ANA e valores de anti-TPO.

Já relativamente aos valores de anti-TG, o mesmo teste mostrou a existência de uma diferença significativa entre ambos os grupos ($p\text{-value} < 0,05$), sendo que o grupo com ANA negativo apresenta valor de anti-TG $134,64 \pm 152,62$ U/ml, enquanto o grupo com ANA positivo apresenta valor de anti-TG $248,79 \pm 301$ U/mL.

3.4. Patologias associadas

Tabela 11 - Patologias reumatológicas mais comumente associadas à tiroidite autoimune

PATOLOGIA		CONTAGEM	PERCENTAGEM
CONNECTIVITE	NÃO	73	76,04
	SIM	23	23,96
AR	NÃO	91	94,79
	SIM	5	5,21
FM	NÃO	69	71,88
	SIM	27	28,13
EpA	NÃO	92	95,83
	SIM	4	4,17

AR - Artrite Reumatóide. FM - Fibromialgia. EpA - Espondilartropatia.

As patologias reumatológicas mais comuns verificadas neste grupo de doentes são, por ordem decrescente: FM (28,13%), conectivite (23,96%), AR (5,21%) e EpA (4,17%). Dos 23 doentes com conectivite, dez doentes têm DITC, cinco doentes têm SS, três doentes têm LES, um tem ES, um tem Miopatia, um tem SAF, um tem CBP e outro com Vasculite leucocitoclástica. Dos quatro doentes com EpA, dois têm EA, um tem APso, e o outro doente tem uma espondilartropatia indiferenciada.

3.5. Sinais e sintomas

Tabela 12 - Principais sinais e sintomas verificados nesta população

SINAIS/SINTOMAS		CONTAGEM	PERCENTAGEM
DOR MUSCULAR	NÃO	56	58,33
	SIM	40	41,67
DOR GENERALIZADA	NÃO	64	66,67
	SIM	32	33,33
POLIARTRALGIAS	NÃO	17	17,71
	SIM	79	82,29
ARTRITE/SINOVITE	NÃO	89	92,71
	SIM	7	7,29
CAPSULITE	NÃO	96	100
SÍNDROME DO TÚNEL CÁRPICO	NÃO	84	87,50
	SIM	12	12,50
ACROPATIA	NÃO	96	100
TENDINOPATIA	NÃO	88	91,67
	SIM	8	8,33

No grupo de doentes em estudo verificaram-se, por ordem decrescente, os seguintes sinais e sintomas: poliartralgias (82,29%), dor muscular (41,67%), dor generalizada (33,33%), STC (12,5%), tendinopatia (8,33%) e artrite/sinovite (7,20%).

Não se verificaram casos de acropatia ou capsulite.

3.6. Vitamina D

Considerou-se, para efeitos de classificação dos doentes em dois grupos, o *cutoff* de 30 ng/mL, sendo que abaixo deste valor se considera insuficiente.

Tabela 13 - Distribuição por valor de Vitamina D, considerando um *cutoff* de 30 ng/mL

VITAMINA D	CONTAGEM	%
INFERIOR A 30	56	84,8%
IGUAL OU SUPERIOR A 30	9	15,2%

Dos 96 doentes que compõem este estudo, apenas 65 doentes têm aferido o valor de vitamina D, existindo, portanto, 31 *SD*. Dos 65 doentes, 84,8% apresentam valores considerados insuficientes, ou seja, abaixo de 30 ng/mL.

Após a caracterização da população em termos de valores da vitamina D, procurou-se verificar se existe alguma relação entre a frequência de determinada patologia ou queixa e o valor de vitamina D, considerando os grupos com valores abaixo de 30 ng/mL, e valores iguais ou superiores a 30 ng/mL.

Tabela 14 - Frequência das diversas condições reumatológicas nos grupos vitamina D < 30ng/mL e vitamina D ≥ 30 ng/mL

PATOLOGIA/QUEIXA		VITAMINA D < 30 ng/mL		VITAMINA D ≥ 30 ng/mL	
		CONTAGEM	PERCENTAGEM	CONTAGEM	PERCENTAGEM
CONNECTIVITE	NÃO	29	31,5	43	46,7
	SIM	7	7,6	13	14,1
ARTRITE REUMATÓIDE	NÃO	36	39,1	52	56,5
	SIM	0	0,0	4	4,3
FIBROMIALGIA	NÃO	25	27,2	40	43,5
	SIM	11	12,0	16	17,4
ESPONDILARTROPATIA	NÃO	35	38,0	53	57,6
	SIM	1	1,1	3	3,3
DOR MUSCULAR	NÃO	19	20,7%	35	38,0%
	SIM	17	18,5%	21	22,8%
DOR GENERALIZADA	NÃO	23	25,0%	37	40,2%
	SIM	13	14,1%	19	20,7%
POLIARTRALGIAS	NÃO	8	8,7%	8	8,7%
	SIM	28	30,4%	48	52,2%
ARTRITE/ SINOVITE	NÃO	34	37,0%	52	56,5%
	SIM	2	2,2%	4	4,3%
CAPSULITE	NÃO	36	39,1%	56	60,9%
SÍNDROME DO TUNEL CARPICO	NÃO	32	34,8%	48	52,2%
	SIM	4	4,3%	8	8,7%
ACROPATIA	NÃO	36	39,1%	56	60,9%
TENDINOPATIA	NÃO	32	34,8%	52	56,5%
	SIM	4	4,3%	4	4,3%

Usando o teste do qui-quadrado não houve diferenças significativas nas queixas em relação ao nível de vitamina D, ou seja, a aplicação do teste resultou em *p-values* superiores a 0,05.

3.7. Função tiroidea

Tabela 15 - Frequência das diversas condições reumatológicas nos grupos Eutiroideu, Hipotiroideu e Hipertiroideu

CONDIÇÃO REUMATOLÓGICA/ FUNÇÃO TIROIDEIA	EUTIROIDEU		HIPOTIROIDEU		HIPERTIROIDEU	
	N (=74)	%	N (=15)	%	N (=3)	%
CONNECTIVITE	19	20,7	4	4,3	1	1,1
AR	4	4,3	1	1,1	0	0,0
FM	23	25,0	2	2,2	1	
EpA	1	1,1	2	2,2	0	0,0
DOR MUSCULAR	32	34,8	4	4,3	1	1,1
DOR GENERALIZADA	27	29,3	3	3,3	1	1,1
POLIARTRALGIAS	64	69,6	9	9,8	2	2,2
ARTRITE/ SINOVITE	7	7,6	0	0,0	0	0,0
STC	9	9,8	3	3,3	0	0,0
TENDINOPATIA	7	7,6	1	1,1	0	0,0

AR - Artrite Reumatóide. FM - Fibromialgia. EpA - Espondilartropatia. STC - Síndrome do Túnel Cárpico.

Num total de 92 doentes com análises de função tiroidea disponível no processo clínico informatizado, 80,4% apresentam função normal, 16,3% são hipotiroideus e 3,3% são hipertiroideus.

Através do uso do teste qui quadrado, apenas nas poliartralgias parece haver uma relação com uma normofunção tiroidea, com um *p-value* de 0,015. Os restantes *p-values* resultantes da aplicação do teste são superiores a 0,05, ou seja, sem significância estatística.

4. Estado da arte

Neste capítulo apresenta-se o conhecimento atual em relação a cada parâmetro avaliado, bem como as explicações avançadas para a sua relação com a TAI.

4.1 Anticorpos

4.1.1. Anticorpos antitiroideos

O ataque imunitário que está na base da patogénese da TAI deve-se à presença de vários anticorpos que atacam determinadas proteínas da tiróide, provocando uma reação inflamatória local, traduzida a nível histológico como infiltração linfocítica da glândula e destruição progressiva do seu tecido.

Existem três anticorpos mais relevantes nesta condição, os anticorpos anti-TPO, os anticorpos anti-TG e os TRAb, que estão presentes com frequências diferentes nas duas entidades clínicas de tiroidite autoimune mais estudadas, a TH e a DG.

Os anticorpos anti-TPO e os anti-TG surgem tanto na TH como na DG, enquanto os TRAb, apesar de surgirem em ambas as condições, são patognómicos da DG.(1, 2)

4.1.2. Anticorpos associados à doença reumática

Os ANA são os anticorpos não-específicos de órgão mais frequentemente detetados em doentes com TAI, (3) embora ainda não se tenha esclarecido a sua importância clínica.

Um estudo com grupo-controlo analisou um grupo de doentes com TAI sem doença reumatológica, e concluiu que os ANA se encontram em maior prevalência nos doentes com TAI em comparação com o grupo controlo (45% vs 14,7%, $p < 0.001$), não existindo diferenças para outros autoanticorpos como ENA, SSA, SSB, FR, entre outros. Foi dividido o grupo em indivíduos com ANA positivo e indivíduos com ANA negativo, tendo-se mostrado uma relação significativa entre os níveis de anti-TG e ANA; com efeito, no grupo com ANA-, os anticorpos anti-TG apresentam uma média de $66 \pm 8.4 \text{ U/mL}$, enquanto o grupo com ANA+ apresentou um valor de $212 \pm 89 \text{ U/mL}$, com $P < 0.05$. Não foi encontrada relação significativa para níveis de anti-TPO.(3)

Alguns autores sugerem que estes anticorpos não-específicos de órgão têm um papel de indução da produção de autoanticorpos por células do sistema imunitário e pelos tirócitos, o que poderá constituir um fator etiológico na TAI.(3)

4.2 Patologias Associadas

Têm vindo a ser descritas várias patologias reumatológicas associadas à doença autoimune da tiróide, particularmente quando cursa com hipotireoidismo, sendo as mais descritas a AR, LES, FM, SS, APS e Conectivites.(4)

Nas subsecções que seguem resume-se as explicações que têm sido avançadas para as relações etiopatogénicas entre a TAI e as várias patologias selecionadas, à luz da bibliografia mais recente.

4.2.1. Artrite Reumatóide

A AR é definida como uma poliartrite crónica, aditiva, simétrica e periférica. Esta caracteriza-se por um processo inflamatório sinovial que afeta várias articulações a nível periférico, levando a uma destruição progressiva da cartilagem que resulta em dor e perda de mobilidade articular, com diminuição uniforme da interlinha articular na radiografia e possível erosão óssea na periferia articular.(5)

Laboratorialmente, encontra-se tipicamente uma anemia normocítica normocrómica, com aumento das proteínas de fase aguda, e um título alto de FR, se presente.(5)

A sua etiopatogenia é complexa, dependendo de fatores genéticos, ambientais, bem como do género, idade e etnicidade do indivíduo. (6)

Não é incomum a AR apresentar-se juntamente com outras doenças autoimunes, nomeadamente a TAI, (7) com quem partilha mecanismos etiopatogénicos e suscetibilidade genética. (6) Adicionalmente, a nível articular, a TAI pode-se apresentar como uma oligoartrite ou poliartrite inflamatória, com evolução lenta, pouco agressiva e não erosiva, independente da disfunção tiroideia, ou ainda como uma poliartrite erosiva que sugere a coexistência de AR. (8)

Embora não se encontre bem esclarecida a ligação etiopatogénica entre estas duas doenças, têm surgido algumas hipóteses a considerar. Sabe-se que na base do desenvolvimento de uma doença autoimune existe, de uma forma simplista, uma suscetibilidade genética em interação com fatores ambientais, como o tabaco, drogas, agentes infecciosos, stress, disruptores endócrinos e agentes infecciosos, entre outros. Neste sentido, aliada ao contexto ambiental do indivíduo, parece existir uma base imunogenética comum a ambas as condições, tendo sido demonstrado por *Punzi et al*(9) o papel relevante de três antigénios do complexo Antígeno leucocitário humano (HLA), com efeito o A24, DR3 e DR4, encontrados em título elevado em doentes com AR e TH. Uma revisão intitulada “*Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis: relationship and the role of genetics*”(7) sugere um outro conjunto de polimorfismos genéticos que poderão estar na base desta associação, sendo eles o HLA-DR B1, CTLA4, PTPN22, FCRL3 e IL2RA.

4.2.2. Fibromialgia

A FM é uma doença reumática de etiologia desconhecida, que se caracteriza por dor generalizada a nível muscular, dos ligamentos ou tendões, sem afetação osteoarticular. Para além da dor, a maioria dos doentes fibromiálgicos apresenta outros sintomas como alterações do sono, irritabilidade, depressão, cefaleias ou fadiga. (10)

Outrora considerada um diagnóstico primário, a nova Norma da DGS relativa à FM vem apresentar esta condição como um diagnóstico de exclusão, não se aplicando quando existe outra patologia capaz de explicar inteiramente a sintomatologia apresentada pelo doente. (11)

Os doentes com doença autoimune, mais frequentemente o hipotiroidismo, apresentam com frequência uma sintomatologia que se assemelha à FM, com mialgias, cansaço, reduzida capacidade para exercício físico e intolerância a baixas temperaturas. Esta sobreposição sintomática pode tornar mais desafiantes as tentativas de realizar o diagnóstico, bem como de estabelecer uma relação causal entre estas duas entidades clínicas. (12)

Numa tentativa de encontrar uma associação fisiopatológica entre a FM e a TAI, têm surgido estudos que apresentam várias teorias e possibilidades.

Nesse contexto, há estudos que demonstram, numa maioria de doentes com FM, algum grau de défice de produção ou utilização de hormonas tiroideias, (13, 14) o que poderá ser uma explicação possível para a associação entre estas duas condições.

Outros estudos realizados parecem sugerir o papel do sistema imunitário no desenvolvimento da FM, o que foi demonstrado no estudo “*Thyroid autoimmunity may represent a predisposition for the development of fibromyalgia?*”, no qual os indivíduos com anticorpos antitiroideos acima do valor *cutoff* apresentavam sintomatologia mais grave ao diagnóstico de FM, e uma diminuição do limiar da dor, apesar de não se conhecer ainda a razão para tal. (15)

Existem ainda outras propostas, como a sensibilização central pelas células da glia, mutações dos canais de cálcio e a inflamação generalizada.

Pela aproximação sintomática e relação estreita entre estas duas patologias, não se pode afirmar que a TH está na base do desenvolvimento da FM, ou vice-versa. Com base no estudo da informação existente, consegue-se concluir que existe uma relação entre as duas patologias em estudo, que se encontra ainda envolta em muita incerteza, sendo necessários mais estudos para se poderem apresentar conclusões mais concretas.

4.2.3. Espondilartropatia

Não existem até ao momento muitos estudos que mostrem uma associação entre a EpA e a TAI.

O único estudo até à data da elaboração deste trabalho (16) mostrou que a TAI ocorre com grande frequência nos doentes com EpA, à exceção da EA. No mesmo estudo é sugerido o papel da positividade do anticorpo anti-TPO na manutenção do processo inflamatório da EpA.

É também apontada a interação entre fatores ambientais e fatores genéticos como possível explicação para o desenvolvimento “conjunto” destas duas patologias. A nível genético, aponta-se o papel dos genes HLA classe II, expressos de forma aberrante nas duas patologias, bem como do gene CTLA4. Do ponto de vista ambiental, fatores stressantes, poluentes químicos e exposição a microorganismos como a *Yersinia enterocolitica*, são considerados relevantes na etiopatogénese das duas patologias, constituindo mecanismos fisiopatológicos em comum.(16)

À semelhança de outras relações, esta ainda carece de estudos mais alargados de *follow-up*, para que se consigam apresentar hipóteses mais claras e com maior fundamento.

4.2.4. Síndrome de Sjögren

ASS é uma exocrinopatia autoimune, que provoca caracteristicamente xerostomia e xeroftalmia, por afetar as glândulas salivares e lacrimais na sua função excretora. Apesar desta sintomatologia tão típica, a SS é um distúrbio sistémico, podendo causar, entre outros, mialgias, distúrbios da tiróide, distúrbios renais e pulmonares. (17)

Esta síndrome é considerada, na realidade, a doença reumática autoimune mais frequentemente associada a tiroidite autoimune linfocítica, sendo esta associação forte confirmada por vários estudos que investigam a prevalência de tiroidite na SS, ou vice-versa.

Os estudos já realizados sugerem uma etiologia comum e mecanismos fisiopatogénicos semelhantes para estas duas condições. Com efeito, ambas as doenças partilham semelhanças a nível funcional, nomeadamente a nível da captação e concentração de iodo, histologicamente têm semelhanças na infiltração linfocítica dos órgãos implicados, bem como na expressão epitelial de moléculas HLA classe II (HLA B8-DR3). (8,18)A hipótese que se coloca atualmente prende-se com a expressão tecidual de antígenos comuns à TAI e ao SS, na tiróide e nas glândulas salivares, respetivamente.

4.2.5. Lúpus Eritematoso Sistémico

O LES é uma doença autoimune na qual há produção de autoanticorpos contra vários órgãos e tecidos, colocando-os num estado de inflamação crónica.

Pela sua característica de doença sistémica, pode envolver a glândula tiróide, e por ser uma condição autoimune, pode levar à produção de anticorpos anti-TPO e anti-TG.

Apesar de existirem estudos que demonstram um aumento de prevalência de disfunção da tiróide e anticorpos antitiroideus em indivíduos com LES,(19) existem outros estudos que demonstram o oposto,(20) o que realça a necessidade de realização de estudos com população mais alargada e mais uniformizados, na tentativa de retirar conclusões generalizáveis. Ainda assim, a maioria dos estudos sugere que se faça a avaliação da função tiroideia e dos anticorpos antitiroideus, bem como a ecografia da tiróide, como parte da avaliação clínica dos doentes com LES.

4.3 Sintomatologia principal

A TAI, particularmente a TH, tem sido associada a sintomatologia musculoesquelética variável no que concerne à severidade e impacto na qualidade de vida do doente.

4.3.1 Artralgias

As artralgias são uma das manifestações articulares mais frequentemente relacionada a TAI, sendo a sua apresentação algo complexa, podendo localizar-se a uma ou várias articulações, ter uma apresentação aguda, subaguda ou crónica, ou aparecer associada a mialgias. A descrição da artralgia associada a TAI carece de estudos mais alargados no sentido de se chegar a uma conclusão no que diz respeito à apresentação mais comum no contexto da patologia autoimune da tiróide, bem como no estudo das possíveis relações etiopatogénicas.

4.3.2 Artrite

A artrite é uma das manifestações reumatológicas que tem sido associadas a TAI, nomeadamente hipotireoidismo clínico e subclínico.

Foram descritas duas formas de artrite associadas à autoimunidade da tiróide, osteoartrite e artrite inflamatória.(21)

Como citado num estudo de 2004, (8) *LeRiche and Bell* descreveram, em 1984, um tipo de artrite seronegativa, não erosiva, sem características inflamatórias, benigna, associada a TH, com função tiroideia normal, e não responsiva a reposição com levotiroxina.

Foi também descrita uma artrite associada a TAI, resultando de níveis elevados de TSH, que provocariam um aumento de ácido hialurónico e proteoglicanos nas articulações, levando às alterações inflamatórias características da artrite, e resolvendo com a normalização dos valores de TSH.(14)

Em 2002, *Gillanet al* (22) descreveram um caso de osteoartrite bilateral dos joelhos numa mulher com hipotiroidismo, associada a líquido sinovial não inflamatório, sem rigidez matinal ou sintomas constitucionais, cujas efusões resolveram com terapêutica com hormona tiroideia. A esta, seguiram-se relatos de artrites com as mesmas características.

É também descrito, num estudo de 2004,(8) um grupo de doentes com tiroidite linfocítica apresentando artrites com características diferentes. Neste grupo, verificou-se o desenvolvimento de dois tipos de artrite: uma poliartrite mais agressiva, erosiva, com líquido sinovial inflamatório, semelhante à AR; e uma oligoartrite ou poliartrite leve, não erosiva, com líquido sinovial com poucas características inflamatórias, independente da função tiroideia.

Com base na bibliografia existente e estudos anteriores, pode-se concluir que existem, de uma forma simplista, dois tipos de artrite associada a hipotiroidismo: uma artrite inflamatória, de progressão mais rápida e mais agressiva, com características de AR, e outra artrite menos agressiva, sem características de AR. Para além das características evolutivas e radiográficas da artrite, foram descritas situações que resolveram com normalização do valor de TSH, e outras que não resolveram com esta terapêutica ou que não estão relacionadas com alteração da função tiroideia.

Quanto aos mecanismos etiopatogénicos que estão na base do desenvolvimento da artrite no contexto de doença tiroideia, existem várias teorias. Foi proposta a relação entre valores elevados de TSH e o desenvolvimento de artrite nos doentes com TAI e hipofunção da glândula tiróide, não sendo esta teoria capaz de explicar esta relação nos doentes em eutiroidismo ou hipotiroidismo subclínico. Neste contexto, surge a teoria que “responsabiliza” os anticorpos antitiroideos pela inflamação articular. Outra sugestão prende-se com uma predisposição genética, associada ao sistema HLA, sendo que o antigénio DR4 criará suscetibilidade para o desenvolvimento de artrite erosiva, enquanto o DR3 se encontrará com maior frequência no grupo de indivíduos com artrite não-erosiva, por vias associadas com a regulação da produção de agentes inflamatórios, como as citocinas. (8)

4.3.3. Síndrome do Túnel Cárpico

O STC, com uma prevalência estimada em 3,8% na população em geral,(23) tem vindo a ser associado com a doença tiroideia, mais particularmente com o hipotiroidismo. (24)

A hipótese avançada para a relação entre o STC e o hipotiroidismo prende-se com a compressão do canal cárpico, uma região na parte anterior da mão onde passam nove tendões flexores e o nervo mediano, por acumulação de glicosaminoglicanos nos tecidos em redor.(25) O facto de existir um alívio sintomático com o controlo da função tiroideia aponta para o envolvimento da TAI no desenvolvimento de STC nestes doentes. (26)

4.3.4. Dor

Um estudo realizado num hospital da Índia, (4) numa amostra de 120 doentes com hipotiroidismo e manifestações reumáticas variadas, mostrou que 83,33% dos doentes apresentavam queixas de dor generalizada e mialgia, que se mantiveram ativas após reposição com levotiroxina, suscitando idas ao hospital e toma de analgésicos para controlo sintomático.

A dor muscular na doença da tiróide, muitas vezes associada a câibras e fraqueza, bem como a um aumento sérico de creatinina-cinase, tem sido explicada no contexto de alteração das hormonas tiroideias e, à semelhança de outros sintomas, resolverá com a sua reposição. (8)

4.4. Vitamina D

A Vitamina D é uma vitamina que se pode obter através da síntese na pele por meio da exposição à luz solar, bem como pela ingestão de certos alimentos, como peixe, produtos láteos, algumas frutas e vegetais.

Os seus níveis no organismo humano são influenciados por vários determinantes, desde a alimentação, ao meio ambiente, passando pelos fatores hormonais e genéticos inerentes ao ser humano.

O défice de vitamina D considera-se quando os seus valores plasmáticos são inferiores a 30 ng/mL, valor que é consensual atualmente na prática clínica. As principais causas apontadas para este défice são a sua reduzida ingestão na dieta, a falta de exposição solar, a malabsorção intestinal, o uso de glicocorticóides a longo prazo, ou o uso de anticonvulsivantes como o fenobarbital e a fenitoína.

A sua importância mais bem estudada prende-se com o papel que desempenha no metabolismo do cálcio e do fósforo, estando o seu valor deficitário ligado a um défice na mineralização óssea, com conseqüente aumento do risco de fraturas. Atualmente, têm aparecido estudos que sugerem que a hipovitaminose D se relaciona com um maior risco de outras patologias que não as ósseas, como patologia cardiovascular, endócrina, neurológica, reumatológica, neoplásica, entre outras. (27)

4.4.1. Vitamina D e Tiroidite Autoimune: Tiroidite de Hashimoto e Doença de Graves

Sabe-se que existem recetores da Vitamina D em várias células do sistema imunitário, entre elas os linfócitos, as células apresentadoras de antigénio (APC) e os macrófagos. (28) Sabe-se

ainda que o calcitriol tem um papel inibidor da proliferação de células pro-inflamatórias, (29) e que é ativador do sistema imunitário inato e inibidor do sistema imunitário adquirido.

Neste contexto, têm vindo a ser desenvolvidos estudos com vista a esclarecer o papel da vitamina D na etiopatogenia de certas doenças autoimunes, nomeadamente a TH e DG.

Um trabalho com 56 crianças e adolescentes seguidas na consulta de Endocrinologia de um Hospital Pediátrico do Egito, (30) com diagnóstico recente de TAI, em comparação com um grupo controlo, concluiu que existe uma taxa superior de hipovitaminose D no grupo com TAI (16.2 ± 8.2 ng/mL) em relação ao grupo controlo (33.9 ± 12.7 ng/mL). Este estudo salvaguarda, no entanto, a possibilidade de o défice de vitamina D no grupo com TAI ser um fenómeno inicial da doença e o facto de ser mais comum na população egípcia, por motivos culturais e genéticos. É ainda sugerido que a determinação precoce dos níveis de vitamina D com suplementação dos valores insuficientes pode ajudar a atrasar a evolução do processo autoimune da doença, estando, no entanto, esta recomendação dependente de mais estudos.

Apesar de existirem outros estudos que apontam para uma relação causal entre o défice de vitamina D e o desenvolvimento de TAI, estes são contrariados por estudos semelhantes com conclusões opostas, e mostram a necessidade de realizar estudos mais completos e com atenção aos vários fatores de risco e fatores etiopatogénicos desta doença.

4.4.2. Vitamina D, Doenças Reumatológicas e Sintomas Musculoesqueléticos

É há muito conhecida a importância da vitamina D na patologia reumatológica e na sintomatologia osteoarticular.

A nível ósseo, o seu papel crucial diz respeito à manutenção da homeostasia do cálcio e do fósforo, com impacto no metabolismo ósseo, podendo o seu défice causar raquitismo nas crianças, e osteomalácia ou osteoporose nos adultos. Pela sua possível implicação na patogénese da osteoporose, a hipovitaminose D está também relacionada com um risco de fraturas aumentado, o que por sua vez implica elevados custos para os serviços de saúde.

No entanto, o papel da vitamina D vai para além do seu papel no osso. O estudo "*Vitamin D and rheumatic diseases*" (31) apresenta quatro aspetos que justificam o papel extra-ósseo desta vitamina: a presença de recetores de vitamina D noutros componentes do sistema músculo-esquelético que não o osso, como os miócitos e as cartilagens; o seu papel na transcrição de genes implicados em certas doenças reumáticas; a ativação da vitamina D fora do rim; e as novas evidências do papel da vitamina D para além da homeostasia do cálcio.

A presença de recetores da vitamina D nos miócitos, bem como a diminuição da sua expressão com a idade, são possíveis explicações para as consequências do défice da vitamina D a nível muscular. (32) A sua influência mais bem estudada diz respeito à contração muscular,

desempenhando um papel crucial na produção de proteínas musculares e transporte de cálcio no retículo sarcoplasmático. Com efeito, o défice da vitamina D pode provocar uma miopatia proximal com redução da força muscular e dos sarcómeros, que pode resultar em quedas e, conseqüentemente, em fraturas. Existe também nos indivíduos com este défice vitamínico um aumento de queixas de exaustão, fraqueza, lentidão, ou sensação de debilidade geral.

A vitamina D também tem sido implicada em certos aspetos da imunidade humana, com a presença de recetores desta vitamina em várias células do nosso sistema imunitário. Neste contexto, têm sido realizados estudos que procuram estabelecer relações entre as doenças reumáticas autoimunes mais frequentes e a hipovitaminose D, cujas principais conclusões se apresentam na Tabela 16.

Tabela 16 - Associações sugeridas entre défice de vitamina D e condição reumatológica

Condição reumatológica	Associação
AR	Níveis mais elevados de vitamina D relacionados com menor risco de desenvolver AR (33) Polimorfismo genético do VDR (<i>Vitamin D receptor</i>) relacionado com maior risco de AR (34) Inflamação relacionada com a AR pode levar a níveis diminuídos de Vitamina D (31)
Conectivites	
-LES	- Desaconselhada exposição à luz solar nos doentes com LES; Polimorfismo genético do VDR (31)
-ES	- Menor exposição à luz solar e manifestações cutâneas da doença diminuem síntese da vitamina. (31)
Vasculite	Maior prevalência em países nórdicos, onde a exposição à luz solar é inferior.(33)
EpA	Sem associação (31)
Doença de Behçet	Alterações genéticas associadas ao gene que codifica VDR (31)
FM	Sem associação relevante. Poucos estudos. (31)
Osteoartrite	Estudos contraditórios - Alguns estudos mostram relação da hipovitaminose D na patogénese da osteoartrite, bem como na evolução da doença e na presença de dor. (31)

AR - Artrite Reumatóide. LES - Lúpus Eritematoso Sistémico. ES - Esclerose Sistémica. EpA - Espondilartropatia. FM - Fibromialgia.

5. Discussão e principais conclusões

A população em estudo é maioritariamente feminina, com 94 indivíduos do sexo feminino (97,92%), e apenas dois indivíduos do sexo masculino (2,08%), o que é esperado pelo facto de as doenças autoimunes da tiróide serem bastante mais frequentes no sexo feminino (rácio de cerca de 4-10/1) eo grupo em estudo ter sido seleccionado com base na presença de TAI.(1)

Relativamente à idade, a população tem uma média de idade de 52,74 ±11,34 anos.

Foi feita a recolha dos anticorpos antitiroideos do processo clínico, sendo que 76,04% dos doentes têm anticorpo anti-TPO superior a 60 U/mL e 56,25% têm anti-TG com valor superior a 60 U/mL. Não existiam dados no processo para o anticorpo TRAb. Quanto aos restantes anticorpos associados, 46,88% dos doentes apresenta positividade para ANA, 10,42% para FR, 6,25% para anti-dsDNA, 11,46% para algum dos anticorpos do painel ENA e 2,08% para CCP.

Procurou-se a existência de uma relação entre os grupos ANA negativo e ANA positivo para valores de anti-TPO e anti-TG com recurso ao teste de *t-student* para amostras independentes com nível de significância 0,05, que mostrou não existir diferença significativa para valores de idade ou de anti-TPO. Já para os valores de anti-TG encontrou-se uma diferença significativa relativamente aos grupos em análise, com média de anti-TG no grupo com ANA negativo de 134 ± 152,62 U/mL, e para o grupo ANA positivo de 248,79 ± 301 U/mL. Pode-se afirmar que, nesta população, os indivíduos com ANA positivos apresentam valores de anticorpos anti-TG significativamente superiores do que o grupo com ANA negativos.

O único estudo semelhante publicado incide sobre uma população de indivíduos com hipotiroidismo sem doenças reumáticas apresentadas, e mostrou uma relação significativa relativamente aos valores de anticorpo anti-TG relativamente aos grupos ANA positivo e ANA negativo.(3) Com efeito, e à semelhança dos resultados do presente estudo, o grupo com ANA positivo apresenta valores mais elevados do anticorpo anti-TG. Pela diferença na constituição da população, não se podem tecer comparações diretas entre estes dois estudos. Pode-se, no entanto, afirmar que parece existir uma relação entre estes dois anticorpos, embora seja necessária investigação adicional.

Num estudo realizado com um grupo de 120 doentes hipotiroideos seguidos por diferentes manifestações reumatológicas, foram estudados alguns anticorpos, obtendo-se os seguintes resultados: anticorpos anti-TPO elevados em 33,3% dos doentes, FR elevado em 11,7% dos doentes e ANA elevados em 3,3% dos casos. (4)As percentagens relativas ao FR elevado são equiparáveis às encontradas no presente estudo. Relativamente aos anticorpos anti-TPO e aos ANA, os valores encontrados no nosso estudo foram superiores, respetivamente, 76,04% e 46,88%.

A importância dos anticorpos não específicos de órgão tem vindo a ser cada vez mais estudada. Com efeito, os ANA são os anticorpos não específicos de órgão mais comumente detetados em doentes com TAI, o que está de acordo com os nossos resultados. Sugere-se que estes anticorpos induzem a produção de autoanticorpos por células do sistema imunitário e pelos tirócitos, o que constitui uma possível influência fisiopatogénica na TAI.(3)

As patologias reumatológicas mais comuns verificadas neste grupo de doentes são, por ordem decrescente: FM (28,13%), conectivite (23,96%), AR (5,21%) e EpA (4,17%). Dos 23 doentes com conectivite, dez doentes têm DITC (10,41%), cinco doentes têm SS (5,21%), três doentes têm LES (3,13%), um tem ES (1,04%), um tem Miopatia (1,04%), um tem SAF (1,04%), um tem CBP (1,04%) e um tem Vasculite Leucocitoclástica (1,04%). Dos quatro doentes com EpA, dois têm EA (2,08%), um tem APso (1,04%), e o outro doente tem uma espondilartropatia indiferenciada (1,04%).

Um estudo semelhante realizado na Índia (4) estudou as prevalências de diferentes sintomas e patologias reumatológicas num grupo de doentes com hipotireoidismo. Relativamente às principais patologias encontradas, 16,67% dos doentes tinham AR, 5% FM, 1,67% DITC e 8,33% LES. Observa-se, portanto, uma maior prevalência de FM no grupo de doentes da Consulta da Unidade de Reumatologia do HAL, bem como uma menor prevalência de AR, DITC e LES.

Neste estudo, a FM foi a condição reumatológica mais prevalente no grupo de doentes com TAI em análise. Esta doença por vezes sobrepõe-se a alguma sintomatologia que surge na TAI, como é o caso das mialgias e do cansaço. Foi sugerido que existe, na maioria dos doentes com FM, algum grau de défice de produção ou uso das hormonas tiroideias, que poderá explicar a relação entre as duas condições. (13,14) Para além disso, surgem outras propostas para a relação entre ambas as patologias, como o papel do sistema imunitário e da inflamação generalizada. Apesar de parecer existir uma relação, os estudos existentes não permitem concluir que a TH está na base do desenvolvimento da FM, ou vice-versa.

Apesar de apenas cinco doentes neste estudo apresentarem SS associado à TAI, esta síndrome é considerada a doença reumática autoimune mais frequentemente associada a TAI, encontrando-se esta relação já bem estudada. Parece existir um papel importante do sistema HLA classe II, como aliás também existe noutras doenças estudadas.

A relação entre a TAI e a EpA, à semelhança de outras relações que procuramos estudar, ainda carece de estudos, apesar de se apontarem teorias explicativas como o papel dos HLA classe II e do gene CTLA4, ou a influência de fatores ambientais, como o stress e os poluentes, entre outros, que constituem mecanismos etiopatogénicos comuns a ambas as patologias.(16)

Relativamente às outras patologias encontradas neste estudo, não existem trabalhos que avancem uma possível associação com a patologia autoimune da tireóide, mostrando uma necessidade de mais estudos para se poderem teorizar as possíveis relações.

Os trabalhos existentes, muitos com conclusões opostas, mostram que existe uma necessidade de continuar a estudar a relação da TAI com as várias patologias reumatológicas que por vezes coexistem no mesmo doente, com objetivo de se formular teorias mais consistentes e sugerir abordagens integradoras no diagnóstico e seguimento dos doentes com TAI e patologia reumatológica associada, para se conseguir um melhor controlo das condições coexistentes no paciente.

No grupo de doentes em estudo verificaram-se, por ordem decrescente, os seguintes sinais e sintomas: poliartralgias (82,29%), dor muscular (41,67%), dor generalizada (33,33%), STC (12,5%), tendinopatia (8,33%) e artrite/sinovite (7,20%). Não se verificaram casos de acropatia ou capsulite.

Comparativamente ao estudo indiano já citado, (4) os casos de artrite observados no nosso estudo são bastante inferiores (7,2% vs 66,7%), bem como os de dor generalizada (33,33% vs 83,3%) e de dor muscular (41,67% vs 83,33%). Já os casos de artralgia são superiores no nosso estudo (82,29% vs 50%). A prevalência de STC não varia significativamente nos dois estudos, com uma prevalência de 12,5% no nosso estudo, e de 6,6% no estudo indiano.

Neste estudo, as poliartralgias surgiram em 82,29% dos doentes. Apesar da prevalência elevada, não existem estudos suficientes que caracterizem esta sintomatologia no contexto da doença em estudo, bem como apresentem explicações para o seu aparecimento. O mesmo acontece para a dor muscular e dor generalizada, que apresentam uma prevalência de 41,67% e 33,33%, respetivamente, tendo sido sugerido o papel direto da alteração das hormonas tiroideias na sua patogénese, embora continuem a ser necessários estudos para se avançarem teorias mais consistentes.

Relativamente à vitamina D, o objetivo da recolha dos dados neste estudo foi verificar se os valores existentes são principalmente valores considerados insuficientes, bem como procurar se existe alguma relação entre os valores insuficientes e uma maior frequência de alguma patologia ou queixa.

Em 96 doentes, 31 não tinham valor de vitamina D no processo clínico. Dos 65 doentes com análise para valor de vitamina D, 56 apresentaram valores abaixo de 30 ng/mL, enquanto apenas 9 tinham valores iguais ou superiores a esse valor. Apesar de cerca de 1/3 dos doentes da população em estudo não terem valores de vitamina D registados, é de realçar a elevada prevalência de doentes com insuficiência de vitamina D de entre os doentes com valores disponíveis.

Como foi referido no capítulo anterior, o défice de vitamina D tem um papel importante na patogénese das doenças reumatológicas, sendo que têm aparecido estudos recentes que relacionam esta vitamina com a autoimunidade de outros órgãos, nomeadamente a tiróide.

Não se pode afirmar que os valores baixos de vitamina D estão relacionados com o desenvolvimento da TAI ou da doença e/ou sintoma musculoesquelético apresentado pelos

doentes pelo tipo de estudo que se realizou. No entanto, existem trabalhos de investigação que relacionam o défice de vitamina D com o desenvolvimento de algumas das várias patologias e sintomas analisados, pelo que servem estes resultados para reiterar a necessidade da avaliação e correção deste défice por parte de todos os profissionais de saúde, que poderá ser de especial importância na prevenção primária e secundária das condições apresentadas pelo doente, ajudando a contribuir para uma melhoria global no seu estado de saúde.

Verificou-se que parece existir uma relação entre poliartralgias e o grupo classificado como “Eutiroideu”, através do uso do teste qui quadrado, com um *p-value* 0,015, considerado estatisticamente significativo. Ou seja, as poliartralgias são mais frequentes nos doentes normotiroideos do que nos doentes com alteração da função tiroideia. Isto pode ser explicado pela normalização da função tiroideia após início do tratamento, apesar de não termos dados que nos permitam avançar com esta explicação com certeza.

No presente trabalho elaborado, constatou-se que, contrariamente a demais artigos versando sobre esta temática,(3,8,24) a maioria da sintomatologia e patologia reumatológica não esteve associada ao hipotiroidismo.

Com efeito, procurou-se se existe, na amostra de doentes em estudo, relação entre alguma patologia ou queixa reumatológica e os grupos “Eutiroideu”, “Hipotiroideu” ou “Hipertiroideu”.

A desregulação das hormonas tiroideas, no caso do hipotiroidismo e hipertiroidismo, está descrita como um dos principais fatores que levam ao aparecimento da sintomatologia musculoesquelética nestes doentes.

Neste estudo, 80,43% dos pacientes apresentam valores de TSH e tiroxina compatíveis com a classificação em função tiroidea normal. Nestes doentes, duas outras teorias podem explicar o desenvolvimento das manifestações reumatológicas apresentadas, sendo elas relativas aos mecanismos relacionados com a autoimunidade da tiróide, que por si só podem levar ao aparecimento de manifestações articulares, como artrite e artralgia, manifestações cutâneas e manifestações musculares, ou a presença de patologia reumatológica concomitante que explica os sintomas.(8)

Finalmente, é de realçar que a prevalência de doentes com hipofunção tiroidea neste estudo, 16,3%, se revela bastante inferior à de outros estudos semelhantes realizados.

6. Limitações do Estudo

Apesar de termos encontrado resultados congruentes com outros estudos realizados na área, bem como alguns resultados menos de acordo, este estudo apresenta algumas limitações que devem ser tidas em linha de conta:

- A recolha dos dados relativos à população em estudo foi dependente dos registos existentes no programa informático, que por sua vez depende do modo de trabalhar de cada médico, da sua forma de registar as informações clínicas, e das restrições de um programa informático. Como os painéis de análise foram variáveis para cada doente, existem dados em falta.
- As análises laboratoriais foram feitas em laboratórios diferentes.
- A nível da análise laboratorial dos anticorpos, alguns valores apareceram como > ou < a um determinado valor, sendo que utilizámos para o efeito da análise o valor absoluto. Isto poderá tornar a análise dos dados menos rigorosa, mas acreditamos que não tenha tido impacto no resultado final do trabalho.
- Não existem estudos semelhantes em Portugal para efeitos de comparação, e os estudos existentes a nível mundial foram realizados de forma diferente do presente estudo, pelo que limita as possibilidades de comparação.
- A maioria dos estudos existentes a nível mundial estudam a presença de alterações da tiróide em indivíduos com variadas doenças reumatológicas, demonstrando uma maior frequência nestes indivíduos em comparação a um grupo controlo.
- A escolha da amostra não foi aleatória, pois não foram considerados elementos da população total mas apenas aqueles que são seguidos na consulta da Unidade de Reumatologia do HAL.
- É um estudo sem grupo controlo, o que limita as conclusões tiradas e as possibilidades de comparação. No entanto, pretendeu-se fazer um trabalho descritivo e exploratório fornecendo bases para posteriores investigações.

7. Perspectivas futuras

Através da análise de vários trabalhos de investigação que procuram estabelecer uma relação entre a TAI e vários sinais/sintomas e condições reumatológicas, conclui-se que a maioria das associações carece de estudos, nomeadamente estudos logitudinais em populações maiores, que além de caracterizarem a população, a acompanhem ao longo da correção das diversas condições apresentadas.

Com efeito, será interessante apurar se a correção do desequilíbrio tiroideu de base se correlacionará com a normalização dos sintomas reumatológicos ou até mesmo com a regressão de certas patologias.

Para além disso, a realização de estudos com desenho idêntico ao presente estudo fornecerá uma base de dados para comparação, que permitirá retirar novas conclusões. Nomeadamente, e no que concerne ao défice de vitamina D, que foi discutido anteriormente, a realização de estudos na zona litoral poderia revelar se existe um padrão de défice de vitamina D diferente, bem como demonstrar se existe alguma relação relativamente às patologias coexistentes.

Este trabalho permitirá alertar outros clínicos do Serviço Nacional de Saúde para, perante um determinado quadro clínico reumatológico, em particular de pacientes do sexo feminino, pesquisar uma eventual TAI de base, e dessa forma, se diagnosticada, evitar consumo de recursos, nomeadamente consultas no médico de família, consultas de especialidade (Reumatologia e Ortopedia) e eventualmente visitas ao Serviço de Urgência, para controlar um quadro álgico e/ou peri-articular decorrente de uma patologia até então desconhecida.

Bibliografia

1. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Reviews* [Internet]. 2015; 14(2):174-80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>
2. Dong YH, Fu D-G. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. 2014; 18:3611-3618.
3. Lazúrová I, Benhatchi K, Rovenský J, Kozáková D, Wagnerová H, Tajtáková M, et al. Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: A two-sided analysis. *Contemporary Challenges in Autoimmunity: Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1173:211-6. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04809.x
4. Kole AK, Roy R, Kole DC. Rheumatic manifestations in primary hypothyroidism. *Indian Journal of Rheumatology* 8 [Internet]. 2013;8(1):8-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injr.2012.12.005>
5. Pereira da Silva JA. *Reumatologia Prática*. 2ª Edição. Coimbra: Diagnóstico. 2005.
6. Cárdenas Roldán J, Amaya-Amaya J, Castellanos-de la Hoz J, Giraldo-Villamil J, Montoya-Ortiz G, Cruz-Tapias P, et al. Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: a global perspective. *Arthritis*. 2012; 864907. doi:10.1155/2012/864907
7. Lazúrová I, Jochmanová I, Benhatchi K, Sotak Š. Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis: relationship and the role of genetics. *Immunologic Research - Frontiers in Autoimmunity*. 2014;60(2-3):193-200. doi 10.1007/s12026-014-8598-9
8. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine* 71. 2004;71(4):275-83. doi:10.1016/j.jbspin.2003.06.005
9. Punzi L, Schiavon F, Ramonda R, Cavasin F, Ruffatti A, Todesco S. Anti-thyroid microsomal antibody in synovial fluid as a revealing feature of seronegative autoimmune thyroiditis. *Clinical Rheumatology*. 1991;10(2):181-183
10. Circular Informativa Nº: 45/DGCG de 09/09/05. Fibromialgia. Direção-Geral da Saúde.
11. Norma 017/2016 de 27/12/2016. Abordagem Diagnóstica da Fibromialgia. Direção Geral da Saúde.
12. Ahmad J, Tagoe CE. Fibromyalgia and chronic widespread pain in autoimmune thyroid disease. *Clinical Rheumatology*. 2014;33(7):885-91. doi 10.1007/s10067-014-2490-9
13. Bazzichi L, Rossi A, Giuliano T, Feo F, Giacomelli C, Consensi A, et al. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity. *Clinical Rheumatology*. 2007;26(12):2115-2120. doi 10.1007/s10067-007-0636-8
14. Tagoe CE. Rheumatic Symptoms in Autoimmune Thyroiditis. *Current Rheumatology Reports*. 2015;17:5. doi 10.1007/s11926-014-0479-7
15. Bazzichi L, Rossi A, Zirafa C, Monzani F, Tognini S, Dardano A, et al. Thyroid autoimmunity may represent a predisposition for the development of fibromyalgia?

- Rheumatology International. 2012;32 (2):335-341. doi 10.1007/s00296-010-1620-1
16. PPeluso R, Lupoli GA, Del Puente A, Iervolino S, Bruner V, Lupoli R, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with spondyloarthropathies. *Journal of Rheumatology*. 2011;38(7):1371-1377. DOI 10.3899/jrheum.101012
 17. Fox PC. Autoimmune diseases and Sjogren's syndrome: an autoimmune exocrinopathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1098:15-21.
 18. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zerón MDP, García-Carrasco M, Escárcega RO, Ramos-Casals M. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Clinical Rheumatology*. 2007; 26(10):1601-1606. DOI 10.1007/s10067-007-0638-6
 19. Antonelli A, Fallahi P, Mosca M, Ferrari SM, Ruffilli I, Corti A, et al. Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Metabolism Clinical and Experimental* [Internet]. 2010;59(6):896-900. doi:10.1016/j.metabol.2009.10.010
 20. Rasaei N, Shams M, Kamali-Sarvestani E, Nazarinia MA. The Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Iranian Red Crescent Medical Journal* [Internet]. 2015;17(12), e17298. doi: 10.5812/ircmj.17298
 21. Tagoe CE, Zizon A, Khattri S. Rheumatic manifestations of autoimmune thyroid disease: The other autoimmune disease. *Journal of Rheumatology*. 2012;39(6):1125-1129. doi: 10.3899/jrheum.120022
 22. Gillan MM, ScofieldRH, HarleyJB. Hashimoto's thyroiditis presenting as bilateral knee arthropaty. *The Journal of the Oklahoma State Medical Association*. 2002. 95(5): 323-325.
 23. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R. Prevalence of Carpal Tunnel Syndrome in a General Population. *JAMA*. 1999; 282(2):153-158. doi: 10.1001/jama.282.2.153
 24. Soy M, Guldiken S, Arıkan E, Altun BU, Tugrul A. Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatology International*. 2007;27(6):575-577. doi 10.1007/s00296-006-0263-8
 25. Purnell DC, Daly DD, Lipscomb PR. Carpal-tunnel syndrome associated with myxedema. *Arch Intern Med* [Internet]. 1961;108:751-6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14489250
 26. Kececi H, Degirmenci Y. Hormone replacement therapy in hypothyroidism and nerve conduction study. *Clinical Neurophysiology* [Internet]. 2006;36(2):79-83. doi:10.1016/j.neucli.2006.04.001
 27. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D-importância da avaliação laboratorial. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2013;8(1):32-39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2012.12.001>
 28. Kmiec P, Sworzak K. Vitamin D in thyroid disorders. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* [Internet]. 2015;123(7):386-393. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1554714>

29. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *Journal of Inflammatory Research*. 2014;7(1):69-87.
30. Metwalley KA, Farghaly HS, Saad K, Othman HAK. Vitamin D status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation* [Internet]. 2015;1-5. doi10.1007/s40618-016-0432-x
31. Rossini M, Gatti D, Viapiana O, Caimmi C, Idolazzi L, Fracassi E, et al. Vitamin D and rheumatic diseases. *Reumatismo* [Internet]. 2014;66(2):153-170. Available from: <http://reumatismo.org/index.php/reuma/article/view/reumatismo.2014.788>
32. Busse B, Bale H a, Zimmermann E a, Panganiban B, Barth HD, Carriero A, et al. Vitamin D deficiency induces early signs of aging in human bone, increasing the risk of fracture. *Science Translational Medicine* [Internet]. 2013;5(193):193ra88. doi 10.1126/scitranslmed.3006286
33. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D Intake Is Inversely Associated With Rheumatoid Arthritis: Results From the Iowa Women's Health Study. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(1):72-77. doi 10.1002/art.11434
34. Lee YH, Bae S-C, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Molecular Biology Reports*. 2010;38(6):3643-3651. doi 10.1007/s11033-010-0477-4