

# **O papel da Vitamina D nas doenças autoimunes da tiroide**

**Carlota Margarida Ferreira Afonso**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

**abril de 2023**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Carlota Margarida Ferreira Afonso, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 40118 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 24/04/2023

A handwritten signature in black ink, reading "Carlota Margarida Ferreira Afonso". The signature is written in a cursive, flowing style.



## **Dedicatória**

Aos meus pais,  
a quem devo esta conquista



## Agradecimentos

À minha orientadora, Prof. Doutora Elisa Cairrão, pela acessibilidade e disponibilidade que sempre demonstrou no decorrer deste trabalho. Obrigada professora pela transmissão de conhecimentos e pelo encorajamento constante.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional ao longo destes anos tão desafiantes. Obrigada por todo o sacrifício que fizeram para que eu pudesse concretizar este sonho. Esta conquista também é vossa.

Ao meu irmão Daniel e à minha cunhada Laura, pela presença constante desde o início desta caminhada.

Ao meu namorado João Pedro, pela paciência com que ouviu as minhas angústias e pela confiança que sempre me transmitiu. Obrigada por me ensinares a acreditar em mim.

À dona Rosa e ao senhor Francisco, por todo o carinho e ajuda prestada nestes anos.

Ao resto da minha família e amigos por partilharem comigo as minhas tristezas e alegrias. Obrigada por me acompanharem em todas as etapas deste percurso.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior a que tanto me orgulho de pertencer. Guardo no coração todos os professores e funcionários que se cruzaram no meu caminho.

Por último, à Covilhã e à sua gente, por me fazerem sentir em casa nestes 6 anos.



## Resumo

A vitamina D é uma hormona esteroide cuja principal função conhecida corresponde ao controlo da homeostasia mineral, assumindo um importante papel no metabolismo do cálcio e do fósforo. A prevalência de níveis baixos da vitamina D na população mundial tem motivado um número crescente de investigações com foco nesta hormona. Estudos recentes descobriram funções da vitamina D a nível extra-esquelético, entre as quais a modulação do sistema imunitário, o que sugere um potencial papel desta vitamina no processo patogénico de várias doenças autoimunes. Entre estas estão as doenças autoimunes da tiroide, cujas principais formas de apresentação clínica são a tiroidite de Hashimoto e a doença de Graves. O objetivo principal deste trabalho foi a realização de uma revisão da literatura científica sobre o papel da vitamina D nas doenças autoimunes da tiroide, com foco nos níveis de vitamina D em doentes com doença autoimune da tiroide e no efeito da suplementação com vitamina D no tratamento destas doenças. Neste sentido, realizou-se uma pesquisa bibliográfica em diferentes bases de dados recorrendo à combinação dos termos “autoimmune thyroid disease”, “Hashimoto’s thyroiditis” e “Graves’ disease” com “vitamin D” e “vitamin D supplementation”. Concluiu-se que, apesar de se verificarem alguns resultados contraditórios, a maioria dos estudos realizados na última década apoia a existência de uma associação entre a deficiência de vitamina D e as doenças autoimunes da tiroide. Também já foram reportados efeitos benéficos da suplementação com vitamina D. No futuro são necessários mais estudos de natureza longitudinal com amostras de maior dimensão, para esclarecer a etiologia da relação entre a deficiência de vitamina D e as doenças autoimunes da tiroide e para confirmar o benefício da suplementação com vitamina D no tratamento destas doenças.

## Palavras-chave

Vitamina D;doenças autoimunes da tiroide;tiroidite de Hashimoto;doença de Graves; suplementação



## **Abstract**

Vitamin D is a steroid hormone whose main known function is the control of mineral homeostasis, assuming an important role in calcium and phosphorus metabolism. Prevalence of low vitamin D levels in world population has led to an increasing number of investigations focused on this hormone. Recent studies have found extraskeletal functions of vitamina D, including immune system modulation, which suggest a potential role of this vitamin in the pathogenic process of several autoimmune diseases. Autoimmune thyroid diseases, whose main form of clinical presentation are Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease, are among them. The main purpose of this work was to do a review of the scientific literature on the role of vitamin D in autoimmune thyroid diseases, focusing on these patients' vitamin D levels and on the effect of vitamin D supplementation on autoimmune thyroid diseases' treatment. A bibliographic research was carried out in different databases using a combination of the terms "autoimmune thyroid disease", "Hashimoto's thyroiditis" and "Graves' disease" with "vitamin D" and "vitamin D supplementation". Despite some contradictory results, most studies carried out in the last decade support the existence of an association between vitamin D deficiency and autoimmune thyroid diseases. Beneficial effects of vitamin D supplementation have also been reported. In the future, longitudinal studies with larger samples are needed to clarify the nature of the relationship between vitamin D deficiency and autoimmune thyroid diseases and to confirm the benefit of vitamin D supplementation in these diseases' treatment.

## **Keywords**

Vitamin D;autoimmune thyroid diseases;Hashimoto's thyroiditis;Graves' disease; supplementation



# Índice

1	Introdução .....	1
1.1	Vitamina D .....	1
1.1.1	Fontes e metabolismo.....	1
1.1.2	Mecanismo de ação .....	3
1.1.3	Insuficiência e deficiência .....	5
1.1.4	Suplementação .....	8
1.2	Vitamina D e as doenças autoimunes da tiroide .....	9
1.2.1	Patogenia das doenças autoimunes da tiroide .....	9
1.2.2	Papel imunomodulador da vitamina D .....	10
1.3	Objetivos do trabalho.....	13
2	Métodos .....	15
3	Relação entre a deficiência de vitamina D e as doenças autoimunes da tiroide.....	17
3.1	Relação entre a deficiência de vitamina D e a tiroidite de Hashimoto.....	19
3.2	Relação entre a deficiência de vitamina D e a doença de Graves .....	24
4	Efeito da suplementação com vitamina D nas doenças autoimunes da tiroide.....	37
5	Conclusão .....	41
6	Referências Bibliográficas .....	43



## Lista de Figuras

<b>Figura 1-</b> Metabolismo e mecanismo de ação da vitamina D.....	4
<b>Figura 2</b> -Efeito imunológico da vitamina D nas doenças autoimunes da tiroide.....	12



## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Fatores de risco para deficiência de vitamina D.....	7
<b>Tabela 2</b> - Características dos estudos sobre o tópico 3.....	28
<b>Tabela 3</b> - Características dos estudos sobre o tópico 4.....	40



## Lista de Acrónimos

7-DHC	<i>7-Dehydrocholesterol</i> (7-dihidrocolesterol)
25(OH)D	<i>25-Hydroxyvitamin D</i> (25-hidroxivitamina D)
1,25(OH) <sub>2</sub> D	<i>1,25-Dihydroxyvitamin D</i> (1,25-dihidroxivitamina D)
APC	<i>Antigen-Presenting Cell</i> (Célula apresentadora de antígenos)
CI	<i>Confidence Interval</i> (Intervalo de Confiança)
CTRL	Controlos
CYP	<i>Cytochrome P450</i> (Citocromo P450)
DAIT	Doenças Autoimunes da Tiroide
DBP	<i>Vitamin D binding protein</i> (Proteína de ligação da vitamina D)
DG	Doença de Graves
EUA	Estados Unidos da América
FGF-23	<i>Fibroblast growth factor 23</i> (Fator de crescimento fibroblástico 23)
FT3	<i>Free Triiodothyronine</i> (Triiodotironina livre)
FT4	<i>Free Thyroxine</i> (Tiroxina livre)
HLA-DR	<i>Human leucocyte antigen – DR isotype</i> (Antígeno leucocitário humano – isotipo DR)
IFN- $\gamma$	<i>Interferon gamma</i> (Interferão gama)
Ig	<i>Immunoglobulin</i> (Imunoglobulina)
IL	<i>Interleukin</i> (Interleucina)
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i> (Complexo principal de histocompatibilidade)
OR	<i>Odds ratio</i> (Razão de possibilidades)
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i> (Proteína da morte celular programada 1)
PTH	<i>Parathyroid hormone</i> (Hormona da paratiroide)
RANK	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B</i> (Recetor ativador do fator nuclear kappa-B)
RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i> (Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa-B)
RXR	<i>Retinoid X Receptor</i> (Recetor do Retinóide X)
T3	<i>Triiodothyronine</i> (Triiodotironina)
T4	<i>Thyroxine</i> (Tiroxina)
TgAb	<i>Thyroglobulin Antibody</i> (Anticorpo anti-tiroglobulina)
TH	Tiroidite de Hashimoto

Th	<i>T helper cells</i> (Células T auxiliares)
TLR	<i>Toll-like receptors</i> (Recetores Toll-like)
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> (Fator de Necrose Tumoral Alfa)
TPOAb	<i>Thyroid Peroxidase Antibody</i> (Anticorpo anti-tiroperoxidase)
TRAb	<i>Thyrotropin Receptor Antibody</i> (Anticorpo anti-recetor da tirotropina)
Treg	<i>Regulatory T-cells</i> (Células T reguladoras)
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i> (Hormona Estimuladora da Tiroide)
UI	Unidades Internacionais
UVB	<i>Ultraviolet B Radiation</i> (Radiação Ultravioleta B)
VDR	<i>Vitamin D receptor</i> (Recetor da Vitamina D)
VDRE	<i>Vitamin D Responsive Element</i> (Elementos responsivos à vitamina D)

# 1 Introdução

## 1.1 Vitamina D

### 1.1.1 Fontes e metabolismo

A vitamina D é uma pró-hormona lipossolúvel largamente conhecida pelo seu papel na homeostasia mineral. (1) Os seres humanos podem obtê-la a partir da dieta, da produção cutânea ou por meio de suplementos nutricionais. (2) Poucos alimentos contêm naturalmente vitamina D, apenas peixes gordos (sardinha, arenque, atum, cavala, salmão), óleo de fígado de bacalhau, gema de ovo, cogumelos shiitake, fígado ou carne de órgãos. (3) Alguns exemplos de alimentos fortificados com vitamina D incluem leite, sumo de laranja e alguns pães e cereais. (4) Estima-se que menos de 5% da vitamina D seja obtida a partir da dieta. (5) Assim, a principal fonte de vitamina D é a sua produção ao nível da pele, responsável por cerca de 90% da reposição da vitamina D. (3)

O termo vitamina D refere-se a um grupo de componentes esteroides, nomeadamente a vitamina D<sub>2</sub> e a vitamina D<sub>3</sub>. (6) A vitamina D<sub>2</sub>, ou ergocalciferol, é produzida por invertebrados, leveduras e fungos, a partir da ação da radiação ultravioleta sobre o ergosterol, estando por isso presente em determinados alimentos de origem vegetal. Já a vitamina D<sub>3</sub>, ou colecalciferol, embora possa minoritariamente ser obtida a partir de alimentos de origem animal, tem como principal fonte a sua produção ao nível da pele. (1) Os raios UVB (com comprimento de onda entre os 290 e 315 nm) são responsáveis pela fotólise do 7-dihidrocolesterol (7-DHC) presente na pele, dando origem à pré-vitamina D<sub>3</sub>. Esta posteriormente, pela ação da temperatura da pele, isomeriza em vitamina D<sub>3</sub>, um composto termodinamicamente mais estável. (3,4,7).

Tanto a vitamina D<sub>2</sub> como a vitamina D<sub>3</sub> são inativas do ponto de vista biológico, pelo que precisam de conversões enzimáticas posteriores para atingirem a sua forma ativa. (3) A vitamina D<sub>2</sub> difere da vitamina D<sub>3</sub> por ter uma ligação dupla entre o carbono 22 e o carbono 23 e um grupo metilo no carbono 24 da sua cadeia lateral. (8) Estas diferenças não interferem contudo no seu metabolismo, que se processa de uma forma igual. (1)

Existem 3 etapas essenciais no metabolismo da vitamina D e que são realizadas pelas citocromo oxidases P450 (CYPs): a 25-hidroxilação que produz o 25(OH)D (calcidiol); a 1 $\alpha$ -hidroxilação que dá origem ao 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol); e a 24-hidroxilação que inativa o calcidiol e o calcitriol de forma a prevenir a sua acumulação em níveis tóxicos. (6)

Uma vez formada a nível cutâneo, a vitamina D<sub>3</sub> é libertada para o espaço extracelular e é atraída para a circulação pela proteína de ligação da vitamina D (DBP) presente no leito capilar da pele. Já as formas ingeridas de vitamina D (vitamina D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>) são integradas em

quilomícrons, passando pelo sistema linfático até atingirem a circulação venosa, onde se ligam à DBP. (4)

A DBP transporta ambas as formas de vitamina D até ao fígado, onde se dá a primeira grande etapa do seu metabolismo: a 25-hidroilação. A 25-hidroilase (CYP2R1 e CYP27A1) converte a vitamina D<sub>2</sub> e a vitamina D<sub>3</sub> em 25-hidroxitamina D (25(OH)D ou calcidiol), a principal forma circulante e armazenada de vitamina D. Esta em concentrações fisiológicas é biologicamente inativa, sendo necessária uma outra hidroilação nos rins para a sua conversão na forma ativa. (9) O calcidiol pode entrar nos túbulos renais na sua forma livre através da corrente sanguínea, ou como um complexo com a DBP por captação mediada por megalina/cubulina após filtração no glomérulo. (10) Aqui, por meio da 1 $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1), sofre a 1 $\alpha$ -hidroxilação que o converte em 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D ou calcitriol), a forma ativa da vitamina D. (3,4) Posteriormente, a 24-hidroilase (CYP24A1) cataboliza o calcitriol em metabolitos inativos que são excretados na bÍlis e na urina. (11)

O metabolismo da forma ativa da vitamina D é altamente regulada por mecanismos de feedback, mediados pela hormona da paratiroide (PTH), pelo fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23) e pelo próprio calcitriol, em função dos nÍveis séricos de cálcio e de fósforo. Estes mecanismos traduzem-se numa regulação inversa da atividade da 1 $\alpha$ -hidroxilase e da 24-hidroilase. (6,8)

NÍveis baixos de cálcio sérico são detetados pelos recetores de cálcio da paratiroide, o que resulta na secreção da PTH. Esta estimula a ação da 1 $\alpha$ -hidroxilase a nível renal, para que seja produzida mais 1,25(OH)<sub>2</sub>D e inibe a ação da 24-hidroilase para que menos 1,25(OH)<sub>2</sub>D seja degradado. A elevação dos nÍveis de calcitriol aumenta o transporte de cálcio a nível intestinal, renal e ósseo, permitindo a normalização dos nÍveis de cálcio. De forma recÍproca, o calcitriol inibe a transcrição da PTH e a ação da 1 $\alpha$ -hidroxilase, ao mesmo tempo que estimula a ação da 24-hidroilase, de forma a prevenir nÍveis excessivos de vitamina D ativa. O FGF23 é uma hormona fosfatúrica cuja produção é estimulada pelo calcitriol e por nÍveis séricos altos de fosfato, que estimula a ação da 24-hidroilase e inibe a ação da 1 $\alpha$ -hidroxilase. (3,12,13)

A CYP27B1 renal é responsável pela maioria do calcitriol circulante, no entanto esta enzima está presente em muitos outros tecidos. (8) A expressão extrarenal da 1 $\alpha$ -hidroxilase determina uma produção local de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, fora do rim, onde se pensa que a vitamina D atue de forma autócrina/parácrina. Esta produção é regulada a nível tecidular, não estando sujeita aos mecanismos de feedback acima descritos. (5,9,10)

Apenas o calcitriol produzido no rim pode ser exportado pela via sanguÍnea. (10) O transporte dos metabolitos da vitamina D é assegurado em 85% pela ligação de alta afinidade à DBP e em 15% pela ligação de baixa afinidade à albumina. Apenas 0,03% do

calcidiol e 0,4% do calcitriol estão na forma livre. (14) A maioria dos tecidos, ao contrário do rim, não expressa os receptores necessários para captar a vitamina D ligada à DBP, pelo que apenas o calcidiol e o calcitriol livres conseguem entrar nas células. (10) A vitamina D pode ser armazenada e libertada pelas células adiposas. (9)

### **1.1.2 Mecanismo de ação**

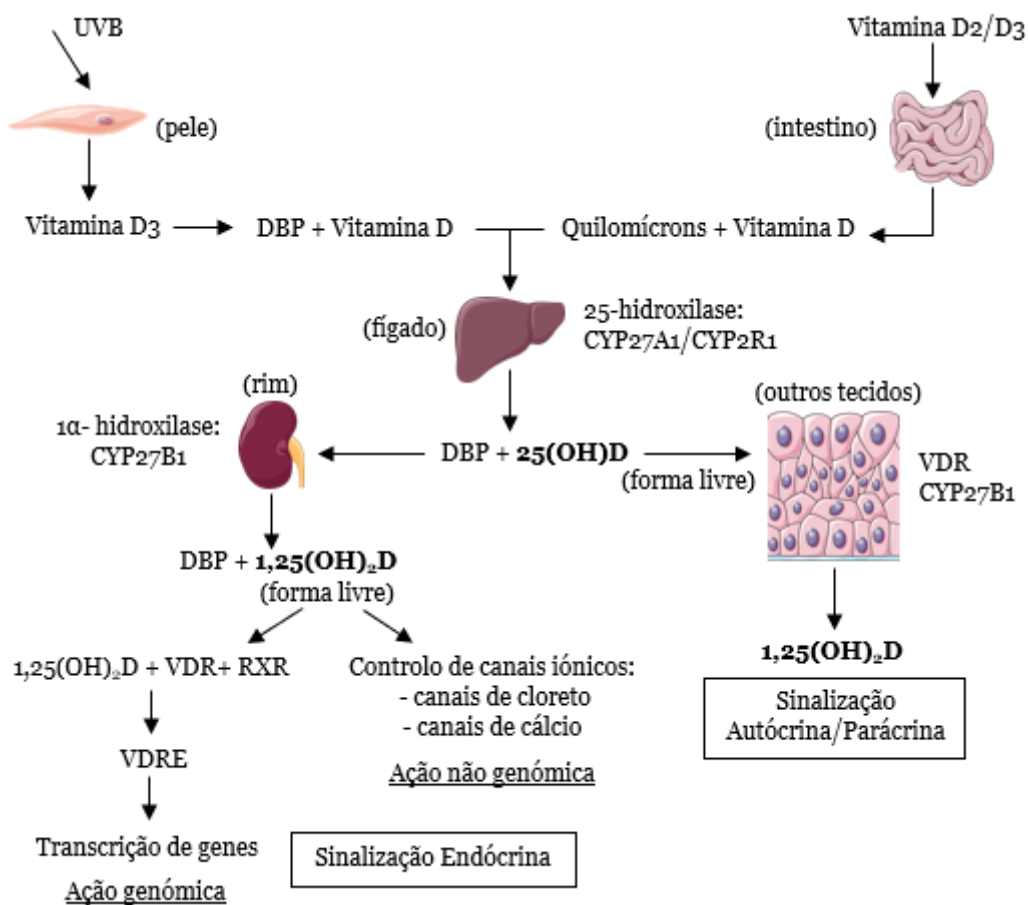
A vitamina D exerce a maioria dos seus efeitos ao ligar-se ao recetor da vitamina D (VDR). (6) O VDR é um fator de transcrição e membro de uma família de recetores nucleares de hormonas esteroides. (8) O mecanismo genómico de ação da vitamina D envolve a ligação do  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ao VDR que dimeriza posteriormente com o recetor do retinóide X (RXR). Este heterodímero liga-se depois a sequências específicas do DNA (elementos responsivos à vitamina D, VDRE) na região promotora de genes alvo, resultando na ativação ou repressão da transcrição destes genes. (13) A ligação do VDR/RXR aos VDRE recruta complexos coreguladores que assistem na transcrição ao: montarem a maquinaria transcricional; recrutarem outros fatores de transcrição; conduzirem modificações epigenéticas por meio de associações dependentes de co-ativador/co-repressor com enzimas modificadoras de histonas. (12) Estes complexos podem ser tanto gene ou célula específicos, permitindo uma seletividade de ação da vitamina D conforme o tipo de célula. (8) Diretamente e indiretamente,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  controla a expressão de mais de 200 genes, incluindo genes responsáveis pela regulação da proliferação celular, diferenciação, apoptose e angiogénese. (9)

O VDR está também expresso em sítios não nucleares, onde se acredita mediar atividades não genómicas mais imediatas, associadas ao controlo de canais iónicos (nomeadamente canais de cloreto e de cálcio) e à sinalização de cascatas intracelulares. (12)

O principal papel fisiológico da vitamina D é a regulação do metabolismo ósseo e mineral. (15) A vitamina D controla a absorção de cálcio a nível intestinal, a reabsorção de cálcio a nível renal e a mobilização de cálcio e de fosfato a partir do osso. (14) O calcitriol interage com o VDR no intestino delgado para aumentar a eficiência da absorção de cálcio e de fósforo em aproximadamente 20%. (4) De forma semelhante, numa situação de balanço negativo de cálcio, em que este tem de ser mobilizado a partir do osso para assegurar os seus níveis séricos normais, o calcitriol interage com o VDR dos osteoblastos de forma a promover a reabsorção óssea. A sinalização osteoblástica mediada pelo VDR exerce um controlo transcricional direto sob a expressão do ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL), um importante fator osteoclastogénico. Esta proteína liga-se ao recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANK) nos pré-osteoclastos fazendo com que estes se desenvolvam em osteoclastos maduros que reabsorvem o osso. A vitamina D ativa suprime

também a mineralização óssea, ao aumentar os níveis de pirofosfato e a expressão de osteopontina, ambos potentes inibidores da mineralização. A sinalização mediada pelo VDR no caso de um balanço positivo de cálcio ainda não está bem esclarecida, mas sabe-se que tem uma ação anabólica e anticatabólica nos osteoblastos mais maduros, contribuindo para um aumento da massa óssea. (13)

Apesar do principal efeito da vitamina D ser ao nível do sistema músculo-esquelético, evidência recente sugere ações extra-esqueléticas da vitamina D, indicando que esta pode produzir efeitos em quase todos os tecidos do nosso corpo. Estes efeitos são mediados pelo VDR e pela CYP27B1, que se descobriu estarem amplamente distribuídos pelos nossos tecidos (16)



**Figura 1- Metabolismo e mecanismo de ação da vitamina D.** Adaptado de (10). A ação dos raios UVB sobre a pele permite a produção de vitamina D<sub>3</sub> que é atraída para a circulação sanguínea pela DBP presente no leito capilar da pele. A vitamina D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> provenientes da dieta são integradas em quilomícrons, passando pelo sistema linfático até atingirem a circulação. A DBP transporta ambas as formas da vitamina até ao fígado onde sofre uma 25-hidroxilação, com formação do calcidiol (25(OH)D). Este é transportado até ao rim onde, por ação da 1α-hidroxilase, é convertido em calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D). A forma livre do calcitriol penetra nos tecidos onde se liga ao recetor VDR que dimeriza com o RXR. Este complexo liga-se aos VDRE regulando a transcrição de vários genes. Acredita-se que a vitamina D também possa mediar ações não genômicas associadas ao controlo de canais iônicos. A expressão extrarenal do VDR e da CYP27B1 permite uma produção local de 1,25(OH)<sub>2</sub>D com ação autócrina/parácrina. (Esta figura foi parcialmente criada usando a Servier Medical Art, fornecida pela Servier e licenciada sob uma licença Creative Commons Attribution 3.0 Unported, <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

### 1.1.3 Insuficiência e deficiência

O calcidiol sérico é considerado o melhor marcador para avaliar o status da vitamina D no nosso corpo. (17) Tem a maior concentração de todos os metabolitos da vitamina D e para além disso os seus níveis mantêm-se estáveis por cerca de duas semanas, o seu tempo de semivida. (7) O calcitriol, apesar de ser a forma ativa da vitamina D, não reflete o seu status por ter uma semi-vida curta de aproximadamente 4 horas, níveis periféricos cerca de 1000 vezes menores que os de 25(OH)D e por ser estritamente regulado pela PTH, pelo cálcio e pelo fosfato. (17) Frequentemente os níveis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D estão normais ou elevados como consequência de um hiperparatiroidismo secundário que surge numa situação de deficiência de vitamina D. (18)

Existe um continuo debate e troca de conhecimento no que diz respeito ao cut-off ótimo de 25(OH)D. (7) Os valores não são consensuais. Segundo as guidelines da Sociedade Americana de Endocrinologia, a suficiência de vitamina D compreende valores acima dos 30 ng/mL e até aos 100 ng/mL, insuficiência compreende valores entre os 20 e os 29.9 ng/mL e deficiência corresponde a níveis séricos de 25(OH)D abaixo dos 20 ng/mL. (19) Em oposição, as guidelines do Instituto Americano de Medicina asseguram que valores séricos de calcidiol superiores a 20 ng/mL são seguros para a saúde músculo-esquelética e asseguram as necessidades da maior parte da população. (3) De acordo com estas guidelines a suficiência em vitamina D é determinada por valores séricos de 25(OH)D compreendidos entre os 20 ng/mL e os 50 ng/mL (margem superior de segurança para a hipercalcemia) (20), insuficiência compreende valores entre os 20 e os 12 ng/mL e deficiência corresponde a valores abaixo dos 12 ng/mL. (18) Para efeitos desta revisão são assumidos os cut-off da Sociedade Americana de Endocrinologia.

Os níveis séricos de 25(OH)D refletem a produção cutânea e a ingestão oral de vitamina D (18) e podem ser influenciados por vários fatores endógenos e exógenos.

A idade, a pigmentação da pele, a estação do ano, a altura do dia, a localização, a área de superfície corporal exposta e a duração da exposição solar são alguns dos fatores que influenciam a produção de vitamina D ao nível da pele. (3,21) Com o avançar da idade diminui a síntese cutânea de vitamina D, diminui a taxa de hidroxilação e a resposta dos tecidos alvo à vitamina D, o que coloca os idosos em risco de deficiência de vitamina D. Bebés e adolescentes são igualmente populações em risco desta deficiência devido à rápida velocidade de crescimento após o nascimento e durante a adolescência. Bebés em aleitamento exclusivo estão ainda mais em risco pela baixa quantidade de vitamina D presente no leite materno, assim como os bebés pré-termo que não chegam a receber a vitamina D materna transferida através da placenta durante o 3º trimestre de gravidez. Estudos demonstram, contudo, que as crianças, nomeadamente os bebés, precisam de

menos exposição solar do que os adultos para produzirem quantidades adequadas de vitamina D, devido à sua maior área de superfície em relação ao volume e pela melhor capacidade de produção de vitamina D. (3)

Os raios UVB são mais prevalentes entre as 10h e as 15h. Durante a primavera, o verão e o outono, entre 10 a 15 minutos de exposição solar (sobre os braços e a face, ou sobre os braços e as pernas/mãos) neste período horário permite uma produção adequada de vitamina D nas populações com pele clara. Pessoas com uma pele mais escura precisam de mais exposição solar para sintetizarem a mesma quantidade de vitamina D do que indivíduos com uma pele mais clara. Estima-se que asiáticos do subcontinente indiano precisam de três vezes mais exposição solar do que os caucasianos, enquanto que os africanos podem precisar entre seis a dez vezes mais exposição. (3)

Pessoas que habitam locais de maior latitude recebem poucos raios UVB devido ao ângulo oblíquo e ao maior percurso dos raios através da atmosfera. Por outro lado, a quantidade de raios UVB aumenta com a altitude e é maior em áreas ensolaradas. A poluição atmosférica e a sombra provocada pelas nuvens são ambos fatores que podem também limitar a exposição solar. (3)

A extensão da roupa por motivos culturais ou religiosos é outro fator que afeta a síntese cutânea de vitamina D, ao limitar a área de superfície corporal exposta aos raios solares.(3) Estudos recentes concluíram que a produção de vitamina D não é afetada pelo uso de protetor solar, ao contrário daquilo que se pensava. (14)

Indivíduos com uma dieta vegetariana ou com distúrbios alimentares estão mais suscetíveis a serem deficientes em vitamina D, devido a uma dieta desequilibrada. Estão igualmente em risco pessoas com doenças crónicas que sofrem de uma má absorção intestinal ou de insuficiência renal ou hepática. Obesos sequestram a vitamina D no tecido adiposo, constituindo outro grupo de risco.(3)

Alguns fármacos podem também precipitar uma deficiência em vitamina D. Certos anticonvulsivantes e agentes antirretrovirais estimulam o catabolismo de calcidiol e calcitriol e o antifúngico cetoconazol bloqueia a hidroxilação hepática. Pacientes em doses crónicas altas de glicocorticoides têm uma maior necessidade de vitamina D devido à inibição da sua absorção intestinal dependente de cálcio. (3)

Polimorfismos genéticos nas várias proteínas e enzimas envolvidas no metabolismo da vitamina D podem igualmente influenciar o seu status.

Um status baixo de vitamina D está a emergir como uma condição comum a nível mundial. Estudos recentes reportam taxas de deficiência em vitamina D de 24% nos Estados Unidos da América (EUA), 37% no Canadá e 40% na Europa. Já as taxas de deficiência severa ( $25(\text{OH})\text{D} < 12 \text{ ng/ml}$ ) rondam os 5,9 % nos EUA, 7,4% no Canadá e 13% na Europa. Estas

taxas aumentam no continente asiático, com mais de 20% da população da Índia, Tunísia, Paquistão e Afeganistão a serem severamente deficientes em vitamina D. (22)

**Tabela 1 - Fatores de risco para deficiência de vitamina D** – adaptado de (3)

<p style="text-align: center;"><b>Síntese cutânea inadequada</b></p> <p>Idade (crianças, adolescentes e idosos) Pele escura Estação do ano (inverno) Obesidade (IMC&gt;30 kg/m<sup>2</sup>) Bloqueio físico da exposição a UVB (roupa) Fatores geográficos (maior latitude, menor altitude)</p> <p style="text-align: center;"><b>Consumo inadequado</b></p> <p>Dieta desequilibrada: vegetarianos, distúrbios alimentares (anorexia nervosa, bulimia nervosa, ...)</p> <p style="text-align: center;"><b>Síndromes de má absorção</b></p> <p>Má absorção intestinal: doença celíaca, doença de Crohn, colite ulcerosa Insuficiência pancreática: fibrose cística Síndrome de colestase: atresia biliar Pós Resseção intestinal: síndrome do intestino curto</p> <p style="text-align: center;"><b>Fatores Perinatais</b></p> <p>Deficiência materna de vitamina D durante a gravidez Prematuridade Aleitamento exclusivo depois dos 3 a 6 meses de idade</p> <p style="text-align: center;"><b>Medicamentos</b></p> <p>Anticonvulsivantes: fenobarbital, fenitoína, topiramato, carbamazepina Agentes antirretrovirais para o tratamento de HIV Agentes antifúngicos azóis: cetoconazol Glicocorticoides</p> <p style="text-align: center;"><b>Distúrbios genéticos ou endócrinos</b></p> <p>Doenças crônicas hepáticas/renais Hiperparatireoidismo, deficiência de hormona de crescimento, diabetes mellitus Resistência hereditária à vitamina D</p>
---

A nível músculo-esquelético é sabido que a deficiência severa em vitamina D causa raquitismo nas crianças e osteomalacia nos adultos, embora estas doenças sejam pouco comuns nos países desenvolvidos. No entanto, a deficiência subclínica de vitamina D, pode estar associada a osteoporose e a uma maior incidência de quedas e fraturas. (1,3) Evidência recente sugere que esta deficiência pode ter também ações não esqueléticas, estando por isso associada a neoplasias, doenças cardiovasculares, doenças metabólicas, infeções, doenças autoimunes, disfunção neurocognitiva e mortalidade por todas as causas. (6,9) Dentro do espectro das doenças autoimunes, foi demonstrado que a deficiência em vitamina D está associada, entre outras doenças, à diabetes mellitus tipo 1, à artrite reumatoide, ao lúpus eritematoso sistémico, à esclerose múltipla e às doenças inflamatórias intestinais. Níveis baixos de vitamina D têm-se vindo também a associar a uma maior prevalência das doenças autoimunes da tireoide, como a tiroidite de Hashimoto e a doença de Graves. (17)

A deficiência em vitamina D pode, portanto, representar um problema de saúde mundial que tem sido subestimado. (1) As novas descobertas relativas ao efeito não-genômico da vitamina D em diversos tecidos sublinham a importância de níveis adequados de vitamina D para a prevenção de uma série de doenças e para a manutenção da saúde. (21)

#### **1.1.4 Suplementação**

O aumento da ingestão dietética e suplementar de vitamina D, bem como uma exposição solar moderada (entre 5 a 10 minutos de exposição dos braços e das pernas ou das mãos, braços e face, duas a três vezes por semana) são métodos viáveis para garantir níveis suficientes de vitamina D. (4)

A prevenção da deficiência em vitamina D é conseguida com doses diárias de 600 a 800 unidades internacionais (UI) de vitamina D, recomendadas por várias sociedades de nutrição na Europa e nos EUA. (18) A ingestão dietética recomendada de vitamina D para crianças entre os 1 e os 18 anos de idade e para os adultos até aos 70 anos é de 600 UI diárias. Pessoas com mais de 70 anos devem ingerir 800 UI diárias. Os bebés até aos 12 meses de vida constituem um caso particular. Embora nasçam com reservas de vitamina D por transferência transplacentária, mesmo aqueles que nascem de mães com boas concentrações de vitamina D podem tornar-se deficientes nesta vitamina após as 8 semanas de vida. Tendo em conta o risco de cancro da pele, não é aconselhado que bebés com menos de 6 meses sejam expostos diretamente à luz solar. Assim, está preconizado que os lactentes requerem suplementação com 400 UI/dia de vitamina D a iniciar logo nos primeiros dias de vida e até por volta dos 12 meses. (3)

No caso de deficiência ou insuficiência a suplementação é necessária e tanto o calcidiol como o calcitriol podem ser usados. Adultos deficientes em vitamina D devem ser tratados com 50000 UI de vitamina D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>, uma vez por semana durante 8 semanas ou com o seu equivalente de 6000 UI diárias. A suplementação deve continuar com uma terapia de manutenção na ordem das 1500-2000 UI de vitamina D diárias. (20) Colecalciferol intramuscular (300000 UI) em uma ou duas doses por ano é também uma opção para aumentar os níveis de 25(OH)D. Insuficiência em vitamina D requer tratamento com 800-1000 UI de vitamina D<sub>3</sub> diariamente. (7)

Embora a hipovitaminose D seja prevalente, a literatura que apoia a suplementação com vitamina D é ainda insatisfatória à data. A vitamina D pode, no entanto, representar uma terapia adjuvante importante, segura e pouco dispendiosa para várias doenças e estágios da vida, incluindo a gravidez, a infância e a velhice. (4)

## **1.2 Vitamina D e as doenças autoimunes da tireoide**

### **1.2.1 Patogenia das doenças autoimunes da tireoide**

O sistema imunitário funciona como a defesa do corpo perante algo não reconhecido como sendo dele, o que inclui microrganismos causadores de doenças (como bactérias, vírus e parasitas), mas por vezes também o próprio corpo. A autoimunidade surge quando o sistema imunitário falha em reconhecer as nossas próprias células, despoletando um ataque ao nosso corpo. Geralmente está envolvida na eliminação de células desnecessárias, sendo por isso uma ocorrência comum e fisiológica em todas as pessoas, até um certo grau. Este processo se descontrolado pode, contudo, conduzir ao desenvolvimento de patologias, designadas de doenças autoimunes. (5) As doenças autoimunes são caracterizadas pela perda da homeostasia imunitária, o que resulta no reconhecimento de auto-antígenos e destruição dos tecidos corporais por células imunitárias autorreativas. (23)

As doenças autoimunes da tireoide, para além de representarem as patologias mais comuns da tireoide, são também as doenças autoimunes órgão-específicas mais prevalentes, afetando aproximadamente 5% da população. (16,19) Contam com duas manifestações clínicas principais: a tireoidite de Hashimoto e a doença de Graves (16,19,24), ambas caracterizadas imunologicamente por uma infiltração linfocítica da tireoide e pela produção de autoanticorpos contra as células tiroideias. (9,25)

A tireoidite de Hashimoto, também conhecida como tireoidite autoimune crónica, é uma doença autoimune típica mediada por células T, caracterizada por um bócio difuso, pela presença de anticorpos antitiroperoxidase (TPOAb) e/ou antitiroglobulina (TgAb) no sangue e por uma infiltração intratiroideia de linfócitos B e de linfócitos T, com predominância do subtipo 1 das células T helper CD4+ (Th1). (9) Estas células produzem citocinas inflamatórias que induzem citotoxicidade mediada por células, conduzindo assim à destruição do tecido tiroideu e a um hipotireoidismo subsequente. (17) São as citocinas produzidas pelas células Th1 que induzem os tireócitos a apresentar na sua superfície os antígenos HLA-DR (pertencentes ao complexo principal de histocompatibilidade classe II), não presentes fisiologicamente na tireoide. Os linfócitos T ativam depois os linfócitos B, e estes produzem anticorpos dirigidos contra estes antígenos, desencadeando assim um ataque imunológico contra a tireoide. (2)

A doença de Graves manifesta-se clinicamente por hipertireoidismo, bócio, oftalmopatia e mixedema pré-tibial. (16,24) Nesta doença autoimune a infiltração linfocítica é menor e envolve principalmente o subtipo 2 das células T helper CD4+ (Th2). Estas células induzem a produção de anticorpos (TRAb) que se ligam ao recetor da hormona estimuladora da tireoide (TSH), comportando-se como análogos desta hormona. Os TRAb estimulam o

crescimento e a função das células foliculares da tiroide, o que conduz ao bócio e ao hipertiroidismo típico desta doença. (9)

As doenças autoimunes da tiroide são o resultado de uma interação complexa entre predisposição genética, fatores epidemiológicos/existenciais e triggers ambientais. (9,16,23) Acredita-se que um destes triggers possa ser a deficiência ou insuficiência de vitamina D. Estudos recentes têm vindo a associar um status baixo de vitamina D a várias doenças autoimunes. Os mecanismos por detrás desta possível associação não são completamente compreendidos, mas estão provavelmente relacionados com o papel anti-inflamatório e imunomodulador da vitamina D. (23)

### **1.2.2 Papel imunomodulador da vitamina D**

A presença do VDR e da CYP27B1 em múltiplos tecidos explica os efeitos pleiotrópicos da vitamina D que têm vindo a ser descobertos. Um deles é o seu efeito imunomodulador. Estes compostos foram encontrados na maioria das células autoimunes, incluindo nas células T, células B e em células apresentadoras de antígenos (APCs), como as células dendríticas e os macrófagos. (4,9,11) A expressão de 1 $\alpha$ -hidroxilase nestas células permitem-lhes converter a vitamina D na sua forma ativa, e a expressão do recetor VDR sugere uma ação local da vitamina D nas respostas imunes. (15) A vitamina D exerce um efeito modelador no sistema imunitário ao aumentar a resposta da imunidade inata e suprimir a resposta da imunidade adaptativa. (4,9,26)

A imunidade inata corresponde à primeira linha de defesa do nosso corpo. Os seus mecanismos atuam imediatamente, mas não são muito precisos. A este nível destaca-se o papel das células fagocíticas (macrófagos e granulócitos), do sistema complemento, da lisozima, do interferão e das células capazes de citotoxicidade. Já a imunidade adaptativa constitui uma reação mais tardia. Os mecanismos adaptativos direcionam os anticorpos produzidos pelos linfócitos B e T contra um antígeno específico. (25)

A vitamina D estimula a maturação dos macrófagos e promove a diferenciação dos monócitos em macrófagos. (6,26) Por causa das suas funções os macrófagos são designados de células fagocíticas e células apresentadoras de antígenos. Perante uma infeção os macrófagos produzem citocinas pró-inflamatórias e mobilizam outras células do sistema imunitário. Existem dois grandes grupos de macrófagos consoante o seu perfil funcional. Os macrófagos M1 produzem citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 12 (IL-12), a interleucina 1 (IL-1), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina 23 (IL-23). Estas citocinas são importantes na eliminação de patógenos e também têm um efeito a nível da diferenciação das células T. O subgrupo M2 de macrófagos é responsável pela atividade anti-inflamatória ao produzir interleucina 10 (IL-10). Perante uma doença autoimune existe

uma perda de equilíbrio entre a atividade dos macrófagos M1 e M2. A vitamina D em quantidades apropriadas restaura o equilíbrio perdido ao promover uma menor produção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos M1, e uma maior produção de citocinas anti-inflamatórias pelos macrófagos M2. Isto resulta num efeito anti-inflamatório que previne o excesso de reatividade pelos macrófagos M2, ao mesmo tempo que mantém a resposta imunitária correta do corpo. (25)

A vitamina D exerce também uma ação sobre os monócitos, inibindo a produção de citocinas inflamatórias (15) e a apresentação de antígenos por estas células. (24) Os recetores Toll-like (TLRs) identificam os padrões moleculares dos agentes patogénicos e consequentemente induzem respostas imunes. A vitamina D consegue inibir a expressão dos TLR2 e TLR4 na superfície dos monócitos de forma a diminuir a responsividade imunitária e a produção de citocinas pró-inflamatórias e previne a ativação excessiva dos TLR para inibir a inflamação. (26)

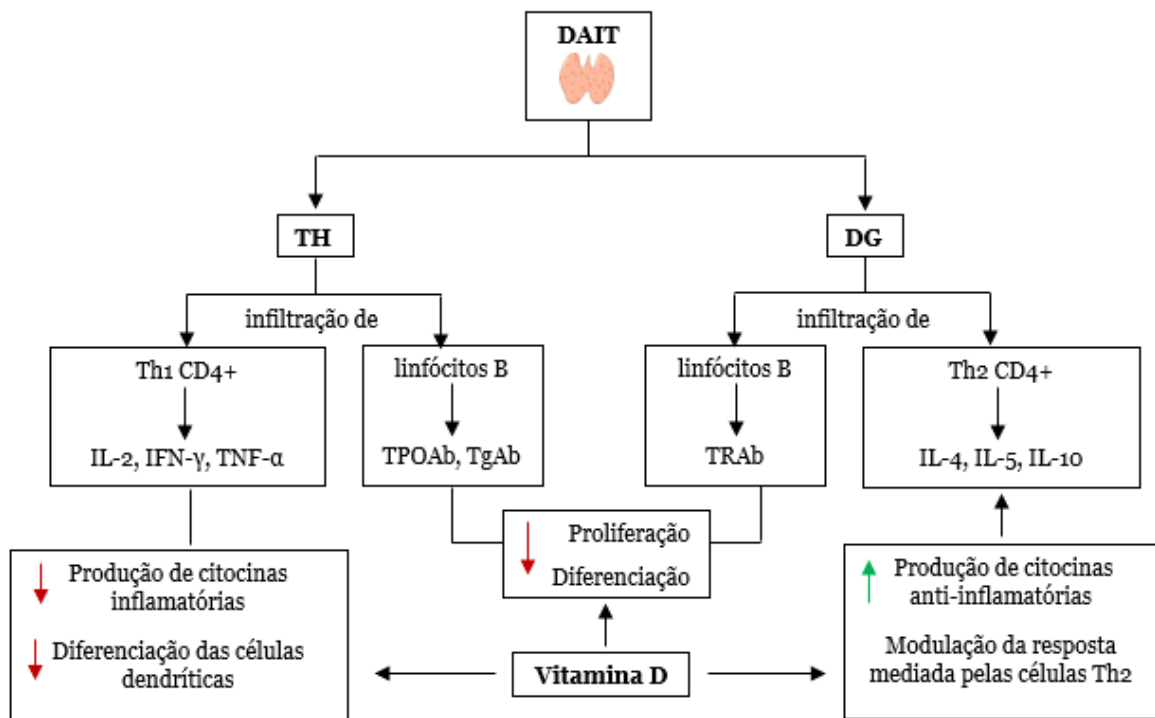
Para além disto a vitamina D aumenta a atividade antimicrobiana dos macrófagos e monócitos ao promover a produção dos péptidos antimicrobianos catelicidina e defensina  $\beta$ 2. (24,25) A forma ativa da vitamina D induz ainda a quimiotaxia e autofagia das células imunitárias inatas e promove a sua atividade fagocítica, contribuindo assim para a erradicação dos patógenos. (24)

As APCs, a partir da sua ligação a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), constituem a classe de células que conseguem processar os antígenos e apresentá-los às células T. O tipo mais poderoso de APC corresponde às células dendríticas. (26)

A resposta imunitária que decorre da apresentação de antígenos às células T pelas células dendríticas depende do seu nível de maturidade. A apresentação por uma célula dendrítica madura promove uma resposta imunitária ao antígeno, enquanto a apresentação do mesmo antígeno por uma célula dendrítica imatura promove tolerância imunitária. Os auto-antígenos são abundantes no estado normal fisiológico de morte e renovação celular e habitualmente são apresentados às células T por células dendríticas imaturas de forma a manter a tolerância ao próprio. (15) Níveis fisiológicos de vitamina D inibem a maturação das células dendríticas, promovendo um fenótipo mais tolerogénico. À medida que as células dendríticas se tornam mais maduras expressam mais  $1\alpha$ -hidroxilase e menos VDR, o que significa que são relativamente insensíveis à ação de vitamina D, permitindo assim uma resposta inicial pelas células T. No entanto, estas células produzem na mesma a forma ativa de vitamina D, que atua de forma parácrina nas células dendríticas imaturas, de forma a prevenir a sua proliferação excessiva. (6) Ao inibir a maturação e diferenciação das células dendríticas, a vitamina D diminui a expressão das moléculas co-estimuladoras CD40, CD80 e CD86 assim como das moléculas MHC classe II, habitualmente presentes na superfície das células dendríticas maduras. Tudo isto culmina numa menor captação e apresentação

de antígenos pelas células dendríticas e numa menor ativação de células T naive, revelando a importância da vitamina D na supressão da autoimunidade. (9,24,26)

Para além de ter um impacto indireto na ativação das células T, a vitamina D é também capaz de controlar a diferenciação destas células. O processo de diferenciação funcional das células T CD4+ nos vários subtipos é regulado por citocinas, cuja secreção pelas células dendríticas é controlada pela vitamina D. (25) A vitamina D promove a produção de citocinas anti-inflamatórias (como a IL-10) e de moléculas inibidoras das células T (como a proteína de morte celular programada 1, PD-1) e inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) que estão envolvidas no processo de diferenciação das células Th1 e Th17. (26) Para além disto, a vitamina D inibe ainda a proliferação e a produção de citocinas pelas células Th1 (IL-2 e IFN- $\gamma$ ) e Th17 (IL-17, IL-21, IL-22) e promove a produção de citocinas anti-inflamatórias pelas células Th2 (IL-3, IL-4, IL-5 e IL-10). Em suma, a vitamina D é capaz de mudar a polarização das células T de um fenótipo Th1 e Th17 para um fenótipo Th2. (9,24) É ainda capaz de induzir a diferenciação das células T CD4+ naive em células T reguladoras (Treg), envolvidas na manutenção da tolerância imunitária. (6,9,15,24,26)



**Figura 2 - Efeito imunológico da vitamina D nas doenças autoimunes da tireoide.** Adaptado de (24). DAIT, doenças autoimunes da tireoide; TH, tiroidite de Hashimoto; DG, doença de Graves. A TH é caracterizada por uma infiltração tiroideia de células Th1 e linfócitos B. A DG caracteriza-se pela infiltração de células Th2 e linfócitos B. A vitamina D inibe a produção das citocinas inflamatórias produzidas por Th1 e estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias produzidas por Th2. A vitamina D inibe a proliferação e a diferenciação dos linfócitos B produtores dos autoanticorpos. (Esta figura foi parcialmente criada usando a Servier Medical Art, fornecida pela Servier e licenciada sob uma licença Creative Commons Attribution 3.0 Unported, <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Os linfócitos B são também alvo das ações da vitamina D. Para além de induzir a apoptose dos linfócitos B a vitamina D inibe a sua proliferação celular, a sua diferenciação em plasmócitos e em células B de memória e a produção de imunoglobulinas (IgM e IgG) por estas células. (9,15,25,26)

É então fácil de perceber que a vitamina D, quando presente em quantidades suficientes, tem uma ação protetora, podendo cessar o processo autoimune da tiroidite de Hashimoto e da doença de Graves a vários níveis.

Para além de suprimir a ativação das células T dependente das células dendríticas, a vitamina D inibe a proliferação das células Th1 e a síntese de citocinas por estas células, como o IFN- $\gamma$ . Ao impedir a libertação destas citocinas a vitamina D inibe, por conseguinte, a expressão dos antígenos MHC II de superfície HLA-DR (antígeno leucocitário humano-isotipo DR) presentes nos tirócitos no caso da tiroidite de Hashimoto, e que são alvo de ataque imunológico. A vitamina D inibe ainda a proliferação dos linfócitos B, podendo mesmo induzir a apoptose destas células, pelo que a sua ação final corresponde a uma redução dos autoanticorpos que atacam a tiróide. (2)

A deficiência de vitamina D compromete este papel imunomodulador, podendo contribuir para a instauração de processos autoimunes.

### **1.3 Objetivos do trabalho**

Esta dissertação visa apresentar o estado de arte relativo à relação existente entre a deficiência de vitamina D e as doenças autoimunes da tiroide, nomeadamente a tiroidite de Hashimoto e a doença de Graves. Procura-se também esclarecer qual o possível papel da suplementação com vitamina D na prática clínica no que diz respeito ao tratamento destas patologias.



## 2 Métodos

Nesta monografia são apresentados estudos que abordam a correlação entre os níveis séricos de vitamina D e as principais doenças autoimunes da tiroide: a tiroidite de Hashimoto e a doença de Graves. (Tópico 3) Constam igualmente estudos sobre o papel da suplementação com vitamina D no tratamento destas patologias. (Tópico 4)

Esta revisão de literatura foi feita com base nos artigos disponíveis nas bases de dados PubMed, Elsevier, Scopus e Web of Science. A estratégia de pesquisa usada recorreu ao operador booleano “AND” e a uma combinação de termos que remetem para as doenças autoimunes da tiroide (“autoimmune thyroid disease”, “Hashimoto’s thyroiditis”, “Graves’ disease”) com:

1. “Vitamin D” (para o Tópico 3 e 4)
2. “Vitamin D supplementation” (apenas para o Tópico 4)

Relativamente ao Tópico 3, foram tidos como critérios de inclusão: 1) artigos publicados nos últimos 10 anos; 2) artigos escritos em inglês; 3) artigos originais; 4) artigos que apenas contemplavam doenças autoimunes da tiroide; 5) artigos que contemplavam como doença autoimune da tiroide a tiroidite de Hashimoto e/ou a doença de Graves; 6) artigos com uma amostra com idades  $\geq 18$  anos. Para este tópico os critérios de exclusão foram: 1) artigos publicados há mais de 10 anos; 2) artigos duplicados, não relacionados, inacessíveis ou não escritos em inglês; 3) artigos não originais (ex.: revisão e meta-análise); 4) artigos que abordavam uma doença autoimune que não correspondia à doença autoimune da tiroide; 5) artigos que abordavam como doença autoimune da tiroide a tiroidite pós-parto; 6) artigos que abordavam um transtorno da tiroide que não correspondia a uma doença autoimune da tiroide (cancro da tiroide, nódulos da tiroide, hipotiroidismo, hipertiroidismo); 7) artigos cuja amostra apresentava uma patologia em comum que não correspondia à doença autoimune da tiroide ou que se referiam a outras patologias que não correspondiam à doença autoimune da tiroide (diabetes mellitus tipo 1, síndrome de ovários poliquísticos, alopecia, défice de testosterona, esquizofrenia, obesidade); 8) artigos referentes a polimorfismos genéticos; 9) artigos que avaliavam outros parâmetros para além dos imunológicos (parâmetros metabólicos, hematológicos, inflamatórios, cardiovasculares, musculares); 10) artigos com uma amostra com idades  $< 18$  anos; 11) artigos que incluíam na amostra somente grávidas.

Relativamente ao Tópico 4, foram tidos como critérios de inclusão: 1) artigos publicados nos últimos 10 anos; 2) artigos escritos em inglês; 3) artigos originais; 4) artigos que contemplavam uma amostra com doença autoimune da tiroide; 5) artigos que contemplavam como doença autoimune da tiroide a tiroidite de Hashimoto e/ou a doença

de Graves; 6) artigos que contemplavam a administração de vitamina D num dos grupos da amostra; 7) artigos que contemplavam um grupo de controlo que não recebeu suplementação com vitamina D. Para este tópico os critérios de exclusão foram: 1) artigos publicados há mais de 10 anos; 2) artigos duplicados, não relacionados, inacessíveis ou não escritos em inglês; 3) artigos não originais (ex.: revisão e meta-análise); 4) artigos que eram case-report; 5) artigos que contemplavam uma amostra sem doença autoimune da tiroide; 6) artigos cuja amostra apresentava uma doença autoimune que não correspondia à doença autoimune da tiroide; 7) artigos cuja amostra apresentava como doença autoimune da tiroide a tiroidite pós-parto; 8) artigos cuja amostra apresentava um transtorno da tiroide que não correspondia à doença autoimune da tiroide (cancro da tiroide, nódulos da tiroide, hipotiroidismo, hipertiroidismo); 9) artigos que avaliavam outros parâmetros para além dos imunológicos (parâmetros metabólicos, hematológicos, inflamatórios, cardiovasculares, musculares); 10) artigos que abordavam suplementação combinada ou suplementação com outras substâncias para além da vitamina D; 11) artigos que não contemplavam um grupo de controlo que não recebeu suplementação com vitamina D. Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados quando o título, o abstract e os materiais e métodos de cada artigo foram analisados. Foram ainda adicionados artigos com base na análise das referências bibliográficas dos artigos seleccionados.

### **3 Relação entre a deficiência de vitamina D e as doenças autoimunes da tiroide**

O número de estudos que abordam a associação da vitamina D com as doenças autoimunes da tiroide tem vindo a crescer exponencialmente na última década. A maioria sugere existir uma menor concentração de vitamina D e uma maior proporção de pessoas deficientes em vitamina D em doentes com doença autoimune da tiroide comparativamente a pessoas saudáveis. Pacientes com deficiência de vitamina D mostram ser mais propensos a ter níveis elevados de anticorpos antitiroideos e uma função tiroideia anormal em comparação com pessoas com níveis suficientes de vitamina D.

Neste trabalho foram analisados 33 artigos sobre a relação entre a deficiência de vitamina D e as doenças autoimunes da tiroide, desde 2014 até ao presente ano de 2023. Em 2014, Shin et al. demonstraram que 111 pessoas com doença autoimune da tiroide tinham níveis séricos de vitamina D mais baixos do que 193 pessoas sem doença autoimune da tiroide ( $12.6 \pm 5.5$  vs.  $14.5 \pm 7.3$  ng/mL respetivamente,  $p < 0.001$ ). Este estudo estabeleceu uma correlação negativa entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  e os níveis de TPOAb ( $r = -0.252$ ,  $p < 0.001$ ), tendo sido a vitamina D considerada um determinante major da presença de TPOAb (OR: 0.917, 95% CI: 0.858-0.953,  $p = 0.039$ ). (27) De forma semelhante e no mesmo ano Unal et al. demonstraram que 254 doentes recentemente diagnosticados com tiroidite de Hashimoto e 27 doentes com doença de Graves tinham níveis de vitamina D mais baixos do que 124 controlos saudáveis ( $17.05$  vs.  $14.9$  vs.  $19.9$  ng/mL respetivamente,  $p < 0.001$ ). À semelhança do estudo anterior os níveis séricos de  $25(\text{OH})\text{D}$  correlacionaram-se inversamente com os níveis de TPOAb ( $r = -0.176$ ,  $p = 0.003$ ) e também com os níveis de TgAb ( $r = -0.136$ ,  $p = 0.025$ ). (28) No ano seguinte, 2015, Ma et al. também identificaram níveis de vitamina D mais baixos em 70 doentes com tiroidite de Hashimoto e em 70 doentes com doença de Graves em comparação com 70 controlos sem doença autoimune da tiroide ( $31.00$  vs.  $31.71$  vs.  $41.33$  nmol/L respetivamente,  $p < 0.001$ ). Os doentes com doença autoimune da tiroide apresentaram uma maior prevalência de deficiência de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} < 50$  nmol/L) do que os controlos (94.29% vs. 92.86% vs. 77.14% respetivamente,  $p = 0.002$ ) e menores níveis de vitamina D foram associados a um maior risco de tiroidite de Hashimoto (OR=1.08, 95% CI 1.04–1.12,  $p < 0.001$ ) e de doença de Graves (OR=1.09, 95%CI 1.03–1.15,  $p = 0.001$ ). A vitamina D foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento de doenças autoimunes da tiroide, sendo que por cada aumento de 5 nmol/L na concentração sérica de  $25(\text{OH})\text{D}$ , foi estimada uma diminuição em 1,62 e 1,55 vezes no risco de desenvolvimento de tiroidite de Hashimoto e de doença de Graves, respetivamente.

Neste estudo não foram encontradas associações entre os níveis de vitamina D e os níveis de TPOAb e de TgAb, mas foi detetada uma correlação inversa fraca entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TRAb ( $r=-0,25$ ,  $p=0.036$ ). (29) Em concordância com os estudos anteriores Kim também demonstrou que a prevalência de insuficiência de vitamina D (25(OH)D<30 ng/mL) era mais alta em 369 doentes com doença autoimune da tiroide do que em 407 doentes sem doença autoimune da tiroide (46.1% vs 37.1% respetivamente,  $p=0.011$ ), sendo esta ainda mais alta nos doentes com tiroidite de Hashimoto do que nos doentes com doença de Graves ou nos doentes sem doença autoimune da tiroide (48.9% vs. 41.9% e 37.1% respetivamente,  $p=0.017$ ). No que refere aos doentes com tiroidite de Hashimoto, os pacientes com hipotiroidismo evidente revelaram uma maior prevalência de insuficiência de vitamina D (60.4% vs. 44.1%, 21.7% e 37.1% respetivamente,  $p<0.001$ ) e níveis mais baixos de vitamina D ( $80.1 \pm 47.7$  vs.  $99.34 \pm 61.2$  e  $110.3 \pm 69.9$  e  $99.6 \pm 53.7$  nmol/L respetivamente,  $p=0.009$ ) do que os doentes com eutiroidismo ou com hipotiroidismo subclínico ou sem doença autoimune da tiroide. Este resultado leva a crer que a vitamina D tem um papel não só no desenvolvimento da tiroidite de Hashimoto como também na progressão da doença para estadios mais avançados. Foi ainda detetada uma correlação negativa significativa entre os níveis séricos de 25(OH)D e os níveis séricos da TSH ( $r=-0.127$ ,  $p=0.013$ ). (30) No ano seguinte, 2017, Ke et al. também detetaram níveis de vitamina D significativamente mais baixos em 124 doentes com tiroidite de Hashimoto (61 doentes eutiroides recentemente diagnosticados com forma leve da doença e 63 doentes eutiroides com hipotiroidismo sob tratamento hormonal) comparativamente a 51 controlos saudáveis ( $55.25 \pm 3.88$  e  $45.77 \pm 3.48$  vs.  $83.49 \pm 6.24$  nmol/L respetivamente,  $p<0.001$ ). O mesmo não se verificou nos doentes recentemente diagnosticados com doença de Graves ( $81.77 \pm 5.60$  vs.  $83.49 \pm 6.24$  nmol/L,  $p=0.808$ ). Os doentes com tiroidite de Hashimoto leve e com tiroidite de Hashimoto sob tratamento hormonal revelaram uma maior prevalência de deficiência de vitamina D (25(OH)D<20 ng/mL) do que os controlos saudáveis (55.4% e 70.3% vs. 24.1% respetivamente,  $p<0.001$ ). O mesmo voltou a não se verificar para os doentes com doença de Graves (22.9% vs. 24.1%,  $p=0.797$ ). Mais ainda se constatou que ao nível dos doentes com tiroidite de Hashimoto, os doentes com hipotiroidismo sob tratamento hormonal tinham prevalências mais altas de deficiência de vitamina D em comparação com os doentes com uma forma leve da doença (70.3% vs. 55.4% respetivamente,  $p<0.05$ ), o que em concordância com o estudo anterior apoia a hipótese da existência de uma correlação entre os níveis de vitamina D e a gravidade da doença, no caso da tiroidite de Hashimoto. Por outro lado, ao contrário dos estudos supracitados, não foi detetada nenhuma correlação entre os níveis de vitamina D e os níveis de triiodotironina livre (FT3), tiroxina livre (FT4), TSH, TPOAb e TgAb. (31)

Num estudo mais recente, Sulejmanovic et al. ao compararem 50 doentes com doença autoimune da tiroide com 50 doentes sem doença autoimune da tiroide e com 50 controlos saudáveis, detetou diferenças significativas nos níveis de vitamina D ( $20.76 \pm 6.31$  vs.  $24.37 \pm 9.05$  vs.  $24.57 \pm 6.45$  ng/mL respetivamente,  $p < 0.05$ ). Os doentes com doenças autoimunes da tiroide apresentaram não só os valores mais baixos de vitamina D como a maior prevalência de deficiência de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} < 20$  ng/mL) em comparação com os doentes sem doença autoimune da tiroide e com os controlos. (68% vs. 38% vs. 24% respetivamente). Os resultados revelaram ainda correlações negativas significativas entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  e os níveis de TSH ( $r = -0.212$ ,  $p = 0.009$ ) bem como entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  e os níveis de TPOAb ( $r = -0.225$ ,  $p = 0.006$ ) e de TgAb ( $r = -0.328$ ,  $p = 0.000$ ). (32) As correlações detetadas entre a vitamina D e os autoanticorpos tiroideus sugerem que a vitamina D tem um papel na autoimunidade tiroideia, podendo contribuir para o desenvolvimento da tiroidite de Hashimoto. Já a correlação detetada entre a vitamina D e a TSH sugere que a vitamina D interfere na função da tiroide, podendo estar associada a um estado de hipotiroidismo.

### **3.1 Relação entre a deficiência de vitamina D e a tiroidite de Hashimoto**

Apesar dos estudos acima referidos contemplarem uma amostra mista, representativa tanto de doentes com tiroidite de Hashimoto como de doentes com doença de Graves, a maior parte dos estudos desenvolvidos até à data foca-se na relação entre a vitamina D e a tiroidite de Hashimoto. Em 2014, Mansournia et al., ao compararem 41 doentes com tiroidite de Hashimoto com 45 pessoas saudáveis, descobriram uma correlação inversa significativa entre a vitamina D e a tiroidite de Hashimoto (OR 0.81, 95% CI 0.68–0.96,  $p = 0.018$ ). Foi estimado que um aumento de 5 ng/mL nos níveis séricos de  $25(\text{OH})\text{D}$  resulta numa diminuição de 19% no risco de desenvolver tiroidite de Hashimoto. Não foi encontrada nenhuma correlação entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  e os níveis de TPOAb, mas mais uma vez foi encontrada uma correlação inversa significativa entre os níveis de vitamina D e os níveis de TSH ( $r = -0.34$ ;  $p = 0.03$ ). (33) No ano seguinte, 2015, Maciejewski et al. também identificaram níveis séricos de vitamina D mais baixos em 62 doentes com tiroidite de Hashimoto (eutiroides, sob tratamento com levotiroxina) em comparação com 32 pessoas saudáveis que serviram de controlo ( $20.09 \pm 12.66$  vs.  $31 \pm 19.49$  nmol/L,  $p = 0.014$ ). Toda a amostra mostrou ser insuficiente em vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} < 75$  nmol/L) e a prevalência de deficiência de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} < 50$  nmol/L) foi mais alta no grupo de doentes com tiroidite de Hashimoto (TH 61–98.4% vs. CTRL 27–84.4%,  $p = 0.029$ ). (34) Bozkurt et al. detetaram níveis séricos de vitamina D significativamente mais baixos em 180 doentes

eutiroides sob tratamento com levotiroxina para a tiroidite de Hashimoto em comparação com 180 doentes recentemente diagnosticados com tiroidite de Hashimoto ( $11.4 \pm 5.2$  ng/mL vs.  $13.1 \pm 5.9$  ng/mL,  $p=0.002$ ) e com 180 controlos saudáveis ( $11.4 \pm 5.2$  ng/mL vs.  $15.4 \pm 6.8$  ng/mL,  $p<0.001$ ). Foi detetada uma deficiência severa de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D}<10$  ng/mL) em 48.3% dos doentes com tiroidite de Hashimoto sob tratamento, 35% dos doentes recentemente diagnosticados com tiroidite de Hashimoto e em 20.5% dos controlos. Uma vez mais os níveis séricos de vitamina D mostraram estar associados ao tempo de evolução da doença com a progressão para um estado de hipotiroidismo. Foi ainda encontrada uma correlação inversa entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  e os níveis de TPOAb ( $r=-0.361$ ,  $p<0.001$ ) e de TgAb ( $r=-0.335$ ,  $p<0.001$ ) e uma correlação direta entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  e o volume tiroideu ( $r=0.145$ ,  $p<0.001$ ). (35) Pensa-se que as concentrações de vitamina D diminuem conforme o grau de lesão da tiroide, o que explica a correlação direta entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  e o volume tiroideu, pois a destruição da tiroide por infiltração linfocítica provoca uma atrofia gradual do parênquima tiroideu à medida que os níveis de vitamina D descem. Num dos maiores estudos feitos até à data, Cvek et al. procuraram esclarecer a associação entre a vitamina D e os vários fenótipos da doença tiroidite de Hashimoto. A amostra do estudo em questão foi constituída por 176 controlos saudáveis e 461 doentes com tiroidite de Hashimoto, dos quais 240 tinham doença leve, apresentando-se eutiroides ou com hipotiroidismo subclínico e 219 tinham doença marcada apresentando-se com hipotiroidismo evidente ou então com eutiroidismo, mas sob tratamento com levotiroxina. Apesar de Cvek et al. não terem encontrado diferenças significativas nos níveis de vitamina D entre os doentes com tiroidite de Hashimoto e os controlos, os doentes com tiroidite de Hashimoto em estadios mais avançados da doença (com hipotiroidismo evidente ou sob tratamento com levotiroxina) reportaram níveis mais baixos de vitamina D (19 vs. 20.7 ng/mL) e uma maior prevalência de deficiência de vitamina D (56,16% vs. 47,92%) em comparação com os doentes num estadio mais inicial da doença com a função tiroideia ainda preservada (eutiroides ou com hipotiroidismo subclínico). Neste estudo foi ainda detetada uma correlação negativa fraca entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  e os níveis de TSH ( $r=-0.113$ ,  $p=0.029$ ). De acordo com estes resultados e tal como já tinha sido sugerido em cima, níveis mais baixos de vitamina D parecem estar associados a um maior tempo de evolução da doença e, portanto, a manifestações mais graves da tiroidite de Hashimoto.(36)

Num estudo desenvolvido por Salem et al. foram determinadas as concentrações de vitamina D em 120 mulheres com tiroidite de Hashimoto e em 120 mulheres saudáveis que serviram de controlo. Nenhuma das doentes apresentou níveis suficientes de vitamina D e foram mais aquelas que apresentaram deficiência ( $25(\text{OH})\text{D}<10$  ng/mL) do que as que apresentaram insuficiência de vitamina D (68,3% vs. 31,7%). Já as mulheres que serviram

de controlo não registaram nenhum caso de deficiência de vitamina D mas a grande maioria mostrou ser insuficiente nesta vitamina (93.3%) com apenas 6.7% dos controlos a apresentarem níveis suficientes de vitamina D. Os níveis de 25(OH)D correlacionaram-se negativamente com os níveis de TSH, TPOAb e TgAb ( $r_s = -0.218$ ,  $p = 0.017$ ;  $r_s = -0.451$ ,  $p < 0.001$ ;  $r_s = -0.266$ ,  $p = 0.003$ , respetivamente) e positivamente com os níveis de FT3 ( $r = 0.345$ ,  $p < 0.001$ ). (37) Num outro estudo Chao et al. dividiram em grupos 5230 adultos consoante a presença ou não de tiroidite de Hashimoto e com base nos níveis de vitamina D. Foram detetados níveis mais baixos de vitamina D nos doentes com tiroidite de Hashimoto em comparação com as pessoas sem tiroidite de Hashimoto ( $p = 0.014$ ), mas a análise estatística por regressão multivariada não encontrou nenhuma correlação entre estes dois parâmetros. A prevalência de deficiência de vitamina D (25(OH)D < 20 ng/mL) foi mais alta no grupo com tiroidite de Hashimoto, mas sem se atingir uma diferença significativa (76.1% vs. 72%,  $p = 0.238$ ). Também não foram encontradas diferenças na prevalência de tiroidite de Hashimoto com base nas concentrações de vitamina D dos grupos em estudo. Não se encontraram correlações entre os níveis de vitamina D e os níveis dos autoanticorpos tiroideus, mas verificou-se uma correlação negativa entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TSH e uma correlação positiva entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de FT3 e FT4 ( $r = 0.37$ , 95% CI 0.34–0.39,  $p < 0.001$ ). (38) As mesmas correlações foram reportadas por Chukur et al. que determinaram concentrações baixas de vitamina D (nível médio  $16.42 \pm 0.57$  ng/mL) em 146 mulheres na pré-menopausa com tiroidite de Hashimoto. 78.8% da amostra em estudo mostrou ser deficiente (25(OH)D < 20 ng/mL), 17.1% insuficiente e apenas 4.1% suficiente em vitamina D. À semelhança do estudo anterior foram detetadas correlações negativas entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TSH ( $r = -0.72$ ,  $p < 0.05$ ) e de TPOAb ( $r = -0.77$ ,  $p < 0.05$ ) e uma correlação positiva entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de T3 ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.05$ ) e de T4 ( $r = 0.44$ ,  $p < 0.05$ ). (39) Tendo por base estes achados idealiza-se que níveis baixos de vitamina D resultem numa diminuição da função da tiroide, estando por isso associados ao hipotiroidismo em que culmina a tiroidite de Hashimoto. A suplementação com vitamina D pode ser então importante para ajudar a regular os níveis das hormonas tiroideias em doentes com tiroidite de Hashimoto, assim como a levotiroxina ao repor os níveis de T4 pode ajudar a manter a vitamina D em concentrações suficientes.

Tendo em conta o sexo e a idade da população em estudo, verifica-se que as mulheres jovens que ainda não atingiram a menopausa são as pessoas que apuram os resultados mais significativos nos estudos conduzidos. Turashvili et al. num estudo retrospectivo que analisou os dados de 1295 adultos, verificaram níveis mais baixos de vitamina D em doentes (nomeadamente em mulheres pré-menopausa) com tiroidite de Hashimoto comparativamente a pessoas saudáveis. Neste estudo foi encontrada uma correlação

negativa entre os níveis de vitamina D e os níveis de TSH em toda a população em estudo ( $p=0.008$ ), em todo o grupo das mulheres ( $p=0.01$ ) e nas mulheres com idade inferior a 45 anos ( $p=0.036$ ). Esta associação não se revelou significativa no grupo das mulheres com mais de 45 anos nem no grupo dos homens. Da mesma forma foi encontrada uma correlação negativa entre os níveis de vitamina D e os níveis de TPOAb em toda a população em estudo ( $p=0.011$ ), no grupo das mulheres ( $p=0.021$ ) e nas mulheres com idade inferior a 45 anos ( $p=0.044$ ). Outras associações foram verificadas apenas no grupo das mulheres, tal como a correlação inversa entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TgAb ( $p=0.022$ ), e a associação negativa entre a vitamina D e o parênquima heterogéneo da tiroide ( $p=0.048$ ). (40) O facto destas associações serem verificadas principalmente em mulheres pode sugerir uma associação entre a vitamina D e o estrogénio no desenvolvimento das doenças autoimunes da tiroide. Já a heterogeneidade do parênquima tiroideu é um sinal característico da tiroidite de Hashimoto, uma vez que a infiltração linfocítica da tiroide promove uma destruição gradual e uma substituição fibrosa do tecido parenquimatoso. Níveis mais baixos de vitamina D têm sido associados a um maior tempo de evolução da tiroidite de Hashimoto, que por sua vez é acompanhada de uma destruição cada vez mais acentuada do parênquima da tiroide. Kim et al. através da análise retrospectiva dos dados de 4356 pessoas demonstraram que níveis baixos de vitamina D estão significativamente associados a autoimunidade e a disfunção tiroideia na população coreana, nomeadamente em mulheres pré-menopausa. No estudo em questão verificou-se que a positividade para TPOAb associada a hipotiroidismo (subclínico ou evidente) foi mais prevalente em mulheres pré ( $p=0.046$ ) e pós-menopausa ( $p=0.032$ ) deficientes em vitamina D ( $25(OH)D < 10$  ng/mL) do que nas mulheres insuficientes e suficientes em vitamina D, sem diferenças significativas verificadas nos homens. Da mesma forma os níveis séricos de 25(OH)D revelaram ser mais baixos no grupo de mulheres pré-menopausa TPOAb(+) com hipotiroidismo comparativamente ao grupo TPOAb(+) com eutiroidismo e ao grupo TPOAb(-) ( $p=0.001$ ), sem diferenças significativas verificadas nos homens e nas mulheres pós-menopausa. A análise estatística demonstrou que a insuficiência e a deficiência de vitamina D estão significativamente associadas à positividade para TPOAb com hipotiroidismo apenas em mulheres pré-menopausa ( $p < 0.001$ ). (41) Choi et al. apresenta resultados semelhantes. Ao analisar uma amostra que incluiu 6685 pessoas submetidas a exames de saúde de rotina, foram detetados níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> mais baixos em pessoas com positividade para TPOAb, nomeadamente em mulheres pré-menopausa (TPOAb(+): 20.3-1.0 vs. TPOAb(-): 22.6-0.4 ng/mL,  $p=0.049$ ). Para além disto detetou-se uma maior prevalência de positividade para TPOAb em mulheres pré-menopausa deficientes ( $25(OH)D < 10$  ng/mL) e insuficientes em vitamina D em comparação com as mulheres pré-menopausa suficientes em vitamina D (25.0% vs. 15.6% vs. 10.8%, respetivamente;  $p=0.003$ ). O mesmo não se

verificou nem para os homens nem para as mulheres pós-menopausa do estudo em questão. (42) Partindo do pressuposto que existe efetivamente uma associação entre a vitamina D e o estrogénio na patogenia das doenças autoimunes da tiroide, a suplementação com vitamina D pode representar uma abordagem terapêutica para atrasar o desenvolvimento de doenças autoimunes da tiroide em mulheres mais jovens.

Vários estudos têm procurado esclarecer a associação existente entre a vitamina D e as doenças autoimunes da tiroide por meio da sua relação com os autoanticorpos antitiroideos. Num estudo que incluiu 155 voluntários saudáveis submetidos a check-ups de rotina, Arslan et al. mostraram que a prevalência de positividade para anticorpos antitiroideos aumentava à medida que os níveis de vitamina D diminuía. Neste estudo a positividade para TPOAb mostrou ser mais comum em pessoas com deficiência moderada ( $25(\text{OH})\text{D}:10\text{-}20\text{ ng/mL}$ ) ou severa ( $25(\text{OH})\text{D}<10\text{ ng/mL}$ ) de vitamina D do que em pessoas suficientes em vitamina D, tendo sido encontrada uma correlação inversa fraca entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  e os níveis de TPOAb ( $r = -0.199$ ,  $p=0.017$ ). Foi também identificada uma correlação positiva entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  e os níveis de TSH ( $r = 0.213$ ,  $p=0.008$ ). (43) Wang et al. através da aplicação de um inquérito de saúde de base populacional a 1714 adultos chineses, também detetaram uma correlação negativa entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  e os níveis de TgAb, mas apenas em mulheres ( $r = -0.121$ ,  $p=0.014$ ). Neste estudo a prevalência de deficiência ( $25(\text{OH})\text{D}<20\text{ ng/mL}$ ) e insuficiência de vitamina D foi maior em pessoas positivas para TgAb e as mulheres mostraram ter maiores níveis de TgAb e menores níveis de  $23(\text{OH})\text{D}_3$  do que os homens. (44) De forma semelhante, Muscogiuri et al. encontraram uma correlação negativa entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  e os níveis de TPOAb ( $r = -0.27$ ,  $p=0.03$ ) mas numa população mais envelhecida. No estudo por si desenvolvido e que incluiu 168 idosos, verificaram-se níveis significativamente mais altos de prevalência de doença autoimune da tiroide em pessoas deficientes em vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D}<20\text{ ng/mL}$ ) comparativamente a pessoas com níveis suficientes de vitamina D (28% vs. 8%,  $p=0.002$ ). (45) Sherchand et al. também demonstraram uma alta prevalência de doenças autoimunes da tiroide em pessoas com hipovitaminose D (39/83 pessoas; 46,98% da amostra), sendo que as pessoas deficientes em vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D}<20\text{ ng/mL}$ ) evidenciaram uma maior prevalência de doenças autoimunes da tiroide do que as pessoas insuficientes em vitamina D. (46) Aktaş avaliou as concentrações de vitamina D em 130 doentes com tiroidite de Hashimoto. 96% dos doentes tinha deficiência em vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D}<20\text{ ng/mL}$ ) e 56.1% dos doentes tinha deficiência severa de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D}<10\text{ ng/mL}$ ). Foi detetada uma correlação negativa fraca entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  os níveis de TPOAb ( $r = -0.185$   $p=0.035$ ). (47) Fang et al. num estudo que envolveu a participação de 1812 pessoas submetidas a um inquérito epidemiológico, também descobriram uma correlação inversa entre os níveis de vitamina D e os níveis de TPOAb e de TgAb, de tal forma que a

deficiência de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} < 12 \text{ ng/mL}$ ) foi associada a uma probabilidade duas vezes maior de positividade para anticorpos antitiroideus (TPOAb e vitamina D - OR: 2.428, 95% CI: 1.383–4.261; TgAb e vitamina D - OR: 2.366, 95% CI: 1.366–4.099). Este estudo não encontrou nenhuma correlação entre os níveis de vitamina D e os níveis das hormonas tiroideias o que sugere a que a deficiência de vitamina D pode não afetar diretamente a função tiroideia, mas sim indiretamente por intermédio dos autoanticorpos tiroideus. (48)

### **3.2 Relação entre a deficiência de vitamina D e a doença de Graves**

Embora escassos, existem também estudos que contemplam a associação da vitamina D com a doença de Graves. Zhang et al. detetaram níveis mais baixos de vitamina D em 35 doentes com doença de Graves TRAb(+) comparativamente a 35 doentes com doença de Graves TRAb(-) e a 70 controlos saudáveis ( $49.2 \pm 8.2$  vs.  $56.6 \pm 12.6$  vs.  $60.6 \pm 10.9 \text{ nmol/L}$ ,  $p < 0.05$ ). A taxa de deficiência de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ ) foi significativamente mais alta nos doentes TRAb(+) comparativamente aos doentes TRAb(-) e aos controlos. Foi identificada uma correlação inversa entre os níveis séricos de  $25(\text{OH})\text{D}$  e os níveis séricos de TRAb nos doentes com doença de Graves TRAb(+) ( $r = -0.5$ ;  $p < 0.05$ ), o que é a favor da existência de uma associação entre a vitamina D e a autoimunidade tiroideia na doença de Graves. No entanto, este estudo não identificou nenhuma correlação entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  e os níveis de FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> e de TSH. (49) Resultados semelhantes foram obtidos por Planck et al. que verificaram níveis de vitamina D mais baixos em 292 doentes recentemente diagnosticados com doença de Graves comparativamente a 2305 pessoas que serviram de controlo ( $55.0 \pm 23.2$  vs.  $87.2 \pm 27.6 \text{ nmol/L}$ ,  $p < 0.001$ ). A prevalência de deficiência ( $25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ nmol/L}$ ) e insuficiência de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ ) também revelou ser maior nos doentes do que nos controlos ( $< 25 \text{ nmol/L}$ : 7.5 vs. 0.3%, 26–50 nmol/L: 38.4 vs. 6.4%, 51–75 nmol/L: 33.2 vs. 27.9%,  $> 75 \text{ nmol/L}$ : 20.9 vs. 65.5%,  $p < 0.0001$ ). Segundo a análise estatística dos dados a vitamina D está negativamente associada à doença de Graves (OR = 0.95, 95% CI: 0.95–0.96,  $p < 0.0001$ ). Este estudo não encontrou, contudo, nenhuma associação entre os níveis de vitamina D e os níveis de FT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub> e de TRAb e a presença de oftalmopatia de Graves no momento do diagnóstico da doença de Graves, o que parece sugerir que a vitamina D não influencia a gravidade da doença no momento do seu diagnóstico. Os níveis de vitamina D também não se correlacionaram com recorrência da doença após a suspensão de agentes antitiroideus. (50) Mangaraj et al. identificaram níveis mais baixos de vitamina D em 84 doentes recentemente diagnosticados com doença de Graves comparativamente a 42 pessoas saudáveis que serviram de grupo de controlo ( $19.2 \pm 8.9$  vs.  $23.8 \pm 12.5 \text{ ng/mL}$ ,  $p = 0.019$ ). Neste estudo a suficiência de vitamina

D foi significativamente associada a um menor risco da doença de Graves (OR=0.38 95% CI 0.15–0.95, p=0.034), o que sugere que um estado de suficiência em vitamina D pode ser protetor contra a doença de Graves. No entanto, a deficiência de vitamina D (25(OH)D < 20 ng/mL) não se mostrou estar associada a um maior risco de doença de Graves (OR=1.62 95% CI 0.77–3.41, p=0.205) e não foram encontradas correlações significativas entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TRAb, hormonas tiroideias ou volume tiroideu. (51) Ibrahim et al. num estudo recente detetaram níveis mais baixos de vitamina D em 90 mulheres com doença de Graves comparativamente a 93 mulheres saudáveis que serviram de controlo (12.8 [IQR: 8.9–25.9] vs. 33.6 [21.9–45.0] ng/mL; p<0.001). 77.8% dos doentes tinham níveis insuficientes de vitamina D (25(OH)D <30 ng/mL) e 65.6% foram classificados como deficientes em vitamina D (25(OH)D <20 ng/mL). Foi verificada uma correlação negativa entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de T4 (r = -0.207; p=0.05). Níveis mais altos de vitamina D foram associados a um menor risco de Doença de Graves (OR = 0.22; 95% CI = 0.11–0.43; p<0.001). (52)

Para além de abordarem a associação entre níveis baixos de vitamina D e a evidência de doença autoimune da tireoide, estudos recentes vão mais longe e tentam correlacionar os níveis de vitamina D com a probabilidade de recorrência da doença de Graves. Num estudo conduzido por Ahn et al. 143 doentes com doença de Graves foram seguidos durante mais de um ano após a descontinuação de agentes antitiroideos. 95 destes doentes sofreram episódios de tirotoxicose que assinalaram a recorrência da doença de Graves e 48 entraram em remissão da doença. Apesar das concentrações de vitamina D serem semelhantes entre os dois grupos de doentes, modelos de regressão estatística verificaram que níveis mais baixos de vitamina D ( $\leq 14.23$  ng/mL) no momento de descontinuação dos agentes antitiroideos estavam associados a uma maior probabilidade de recorrência da doença de Graves (HR, 3.016; 95% CI, 1.163–7.819). (53) Assim, talvez os níveis de vitamina D possam prever o outcome dos pacientes com doença de Graves após a descontinuação dos agentes antitiroideos. Yasuda et al. avaliaram os níveis de vitamina D em 36 mulheres com doença de Graves ativa, 18 mulheres que conseguiram atingir a remissão da doença de Graves e 49 mulheres saudáveis que serviram de controlo. Foram consideradas doentes com remissão da doença as mulheres que conseguiram manter um estado de eutiroidismo por mais de um ano após a descontinuação de agentes antitiroideos, e doentes sem remissão da doença as mulheres com doença ativa que não conseguiram suspender os agentes antitiroideos por mais de 4 anos após o início da terapia farmacológica e que ainda eram positivas para TRAb. Verificou-se que os níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> eram mais baixos no grupo sem remissão da doença comparativamente ao grupo com remissão da doença de Graves e ao grupo de controlo (14.5 ± 2.9 vs 18.2 ± 5.1 ng/ml, p<0.005 e 18.6 ± 5.3 ng/ml, p<0.0005). (54) Estes

resultados sugerem que a vitamina D pode ter um papel não só no desenvolvimento da doença de Graves como também no seu prognóstico.

De uma forma geral os estudos supracitados sugerem a existência de uma associação entre a vitamina D e as doenças autoimunes da tiroide, tal como já era especulado. Há, no entanto, estudos com resultados divergentes dos apresentados que tornam a literatura sobre a temática em estudo inconsistente nas suas conclusões. Yasmeh et al. ao contrário do expectável verificaram níveis mais altos de vitamina D em 97 mulheres com tiroidite de Hashimoto comparativamente a 88 mulheres saudáveis (30.75 vs. 27.56 ng/mL). As mulheres com tiroidite de Hashimoto apresentaram uma maior taxa de suficiência em vitamina D (51.7% vs. 31.1%) e uma menor taxa de insuficiência em vitamina D (48.3% vs. 68.9%) do que as mulheres do grupo de controlo. Nos homens foi detetada uma correlação positiva entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TPOAb ( $r=0.436$ ,  $p=0.016$ ). Não foi encontrada nenhuma correlação entre os níveis de vitamina D e os níveis de TSH ou de TgAb. (55) Botelho et al. também não encontraram diferenças significativas nos níveis de vitamina D entre 88 doentes com tiroidite de Hashimoto sob tratamento com levotiroxina e 71 pessoas saudáveis. No entanto, níveis baixos de FT4 foram considerados como fator de risco para insuficiência de vitamina D (OR = 0.076; 95% CI: 0.008–0.764,  $p=0.0286$ ). (56) Lebdã et al. detetaram níveis mais baixos de vitamina D e uma maior prevalência de deficiência de vitamina D (25(OH)D<20 ng/mL) em 28 controlos com anticorpos antitiroideus negativos em comparação com 32 pessoas com doença autoimune da tiroide (27 TPOAb (+) e 5 TRAb (+)), no entanto estas diferenças não assumiram um significado estatístico. Não foi detetada nenhuma correlação significativa entre os níveis de vitamina D e os níveis de FT4, TSH e de TPOAb, apesar de haver uma tendência para valores mais altos de TPOAb serem identificados em doentes deficientes em vitamina D. (57) Demircioglu et al. analisaram retrospectivamente os dados pré-operatórios de 256 doentes submetidos a hemitiroidectomia ou tiroidectomia total e os resultados da análise anatomopatológica da tiroide destes doentes. Não foram detetadas diferenças nos níveis de vitamina D nem na prevalência de deficiência de vitamina D entre os doentes com e sem tiroidite de Hashimoto, diagnosticada por anatomopatologia. (58) Filipova et al. conduziram um estudo em mulheres eslovacas pré-menopausa, das quais 57 tinham um diagnóstico recente de doença autoimune da tiroide e 41 representavam os controlos saudáveis. Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis séricos de 25(OH)D entre as doentes e os controlos. A prevalência de insuficiência de vitamina D (25(OH)D<30 ng/mL) mostrou ser mais alta nas mulheres com doença autoimune da tiroide do que nas mulheres que serviram de controlo, sem, contudo, se atingir uma diferença significativa (60.31% vs.52.5%). Também não foram encontradas correlações significativas entre a vitamina D e os anticorpos antitiroideus, hormonas tiroideias e o volume tiroideu. (59)

A disparidade dos resultados apresentados pode ser em parte explicada pelas diferentes características das populações em estudo, pela variação sazonal da amostragem de sangue, pelos diferentes modelos de estudo e pela utilização de diferentes valores cut-off de vitamina D. Para além disso, o facto das pessoas de uma mesma amostra partilharem muitas das vezes a mesma localização geográfica, etnia e hábitos culturais pode afetar as suas concentrações de vitamina D. Também, em muitos estudos caso-controlo, os doentes e as pessoas saudáveis não foram combinados corretamente de forma a excluir outros fatores que podiam influenciar a concentração de vitamina D.

Apesar da existência de resultados contraditórios não permitir a obtenção de uma conclusão unânime, a maioria dos estudos realizados até à data sugere existir uma associação entre a deficiência de vitamina D e as doenças autoimunes da tiroide, nomeadamente a tiroidite de Hashimoto. Contudo, a etiologia desta relação ainda não é bem compreendida. Embora o papel imunomodelador da vitamina D leve a crer que a deficiência de vitamina D contribui no processo patológico das doenças autoimunes da tiroide, não pode ser descartada a possibilidade da deficiência de vitamina D ser antes uma consequência do processo autoimune e não uma causa do mesmo. A natureza transversal da maioria dos estudos não permite esclarecer esta questão. Outras limitações dos estudos realizados são a sua natureza observacional que pode enviesar os resultados obtidos e o recurso a amostras pequenas. No futuro é necessário realizar estudos longitudinais de coorte e ensaios clínicos randomizados com amostras de maior dimensão para clarificar o papel da vitamina D nas doenças autoimunes da tiroide.

**Tabela 2 - Características dos estudos sobre o tópico 3.** DAIT, doenças autoimunes da tireoide; TH, tiroidite de Hashimoto; DG, doença de Graves; CTRL, controlos; (S), suficiência; (I) insuficiência; (D), deficiência; (DM), deficiência moderada; (DS), deficiência severa.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Valores cut-off de vitamina D (ng/mL)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Principais Resultados</b>
Shin et al. (27)	2014	Coreia do Sul	(D) < 20	111 DAIT (65 TH e 46 DG), 193 s/DAIT	- Níveis de vitamina D mais baixos nos doentes com DAIT comparativamente aos doentes sem DAIT. - Correlação inversa entre os níveis de 25(OH)D <sub>3</sub> e os níveis de TPOAb.
Unal et al. (28)	2014	Turquia	(D) < 20	254 TH, 27 DG, 124 CTRL	- Níveis de vitamina D mais baixos nos doentes com DAIT comparativamente aos controlos. - Correlação inversa entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TPOAb e de TgAb.
Ma et al. (29)	2015	China	(S)>30 (I): 20-30 (D)<20	140 DAIT (70 TH, 70 DG), 70 CTRL	- Níveis de vitamina D mais baixos e maior prevalência de deficiência de vitamina D nos doentes com DAIT comparativamente aos controlos. - Menores níveis de vitamina D estão associados a um risco maior de DAIT. - Correlação inversa fraca entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TRAb. - Não foi detetada nenhuma correlação entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TPOAb e de TgAb. - Não foi detetada nenhuma correlação entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TSH, FT <sub>3</sub> e FT <sub>4</sub> .

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Valores cut-off de vitamina D (ng/mL)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Principais Resultados</b>
Kim (30)	2016	Coreia do Sul	(I)<30	369 DAIT (221 TH, 148 DG), 407 s/DAIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maior prevalência de insuficiência de vitamina D nos doentes com DAIT comparativamente aos doentes sem DAIT.</li> <li>- Maior prevalência de insuficiência de vitamina D entre os doentes com TH e hipotiroidismo evidente comparativamente aos doentes com TH mas com eutiroidismo ou hipotiroidismo subclínico e com os doentes sem DAIT.</li> <li>- Correlação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e os níveis de TSH.</li> </ul>
Ke et al. (31)	2017	China	(S)>30 (I): 20-30 (D)<20	51 DG, 61 TH leve, 63 TH sob tratamento, 51 CTRL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Níveis mais baixos de vitamina D e maior prevalência de deficiência de vitamina D nos doentes com TH comparativamente aos controlos, sem diferenças nos parâmetros dos doentes com DG.</li> <li>- Maior prevalência de deficiência de vitamina D nos doentes com TH sob tratamento comparativamente aos doentes com TH leve.</li> <li>- Não foi detetada nenhuma correlação entre os níveis de vitamina D e os níveis de FT3, FT4, TSH, TPOAb e TgAb.</li> </ul>
Sulejmanovic et al. (32)	2020	Bósnia e Herzegovina	(S)>30 (I): 20-30 (D)<20	50 DAIT, 50 s/DAIT, 50 CTRL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Níveis mais baixos de vitamina D e maior prevalência de deficiência de vitamina D nos doentes com DAIT comparativamente aos doentes sem DAIT e aos controlos.</li> <li>- Correlação inversa entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TPOAb e de TgAb.</li> <li>- Correlação inversa entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TSH.</li> </ul>

O papel da Vitamina D nas doenças autoimunes da tiroide

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Valores cut-off de vitamina D (ng/mL)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Principais Resultados</b>
Mansournia et al. (33)	2014	Irão	(S)>30 (I): 20-30 (D)<20	41 TH, 45 CTRL	- Correlação inversa entre a vitamina D e a TH. - Correlação inversa entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TSH. - Não foi encontrada nenhuma correlação entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TPOAb.
Maciejewski et al. (34)	2015	Polónia	(I): 20-30 (D)<20	62 TH, 32 CTRL	- Níveis mais baixos de vitamina D e maior prevalência de deficiência de vitamina D nos doentes com TH comparativamente aos controlos saudáveis.
Bozkurt et al. (35)	2013	Turquia	(S)>30 (I): 20-30 (D)<20 (DS)<10	180 TH sob tratamento, 180 TH diagnóstico recente, 180 CTRL	- Níveis mais baixos de vitamina D nos doentes com TH sob tratamento comparativamente aos doentes com TH com diagnóstico recente e aos controlos. - Correlação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e os níveis de TPOAb e de TgAb. - Correlação direta entre os níveis séricos de 25(OH)D e o volume tiroideu.
Cvek et al. (36)	2021	Croácia	(D)<20	461 TH (240 doença leve e 219 doença marcada), 176 CTRL	- Não foram encontradas diferenças nos níveis ou na prevalência de deficiência de vitamina D entre os doentes com TH e os controlos. - Níveis de vitamina D mais baixos e maior prevalência de deficiência de vitamina D nos doentes com TH leve comparativamente aos doentes com TH marcada. - Correlação negativa entre a vitamina D e os níveis de TSH.

O papel da Vitamina D nas doenças autoimunes da tireoide

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Valores cut-off de vitamina D (ng/mL)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Principais Resultados</b>
Salem et al. (37)	2021	Egipto	(S):30-100 (I): 10-30 (D)<10	240 mulheres (120 TH, 120 CTRL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiência de vitamina D registada nas doentes com TH, mas não nos controlos.</li> <li>- Correlações negativas entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TSH, TPOAb e de TgAb.</li> <li>- Correlação positiva entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de FT3.</li> </ul>
Chao et al. (38)	2020	China	(S)>30 (I): 20-30 (D)<20	5230 pessoas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Níveis mais baixos de vitamina D nos doentes com TH comparativamente aos doentes sem TH.</li> <li>- Correlação negativa entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TSH.</li> <li>- Correlação positiva entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de FT3 e de FT4.</li> <li>- Não foi encontrada nenhuma correlação entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TPOAb e de TgAb.</li> </ul>
Chukur et al. (39)	2021	Ucrânia	(S)>30 (I): 20-30 (D)<20	146 mulheres pré-menopausa com TH	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alta prevalência de deficiência de vitamina D em mulheres pré-menopausa com TH.</li> <li>- Correlação negativa entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TSH e de TPOAb.</li> <li>- Correlação positiva entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de T3 e T4.</li> </ul>

O papel da Vitamina D nas doenças autoimunes da tireoide

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Valores cut-off de vitamina D (ng/mL)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Principais Resultados</b>
Turashvili et al. (40)	2021	Geórgia	(S)>30 (I): 20-29 (D)<20	1295 pessoas	- Níveis mais baixos de vitamina D em doentes com hipotireoidismo comparativamente a doentes com eutiroidismo. - Correlação negativa entre vitamina D e TSH, TPOAb, TgAb e o parênquima heterogêneo da tireoide em mulheres.
Kim et al. (41)	2019	Coreia do Sul	(S)>20 (I): 10-20 (D)<10	4356 pessoas	- Associação entre níveis baixos de vitamina D e positividade para TPOAb com disfunção tireoideia, em mulheres pré-menopausa.
Choi et al. (42)	2014	Coreia do Sul	(S)>30 (I): 10-30 (D)<10	6685 pessoas	- Níveis mais baixos de vitamina D em pessoas positivas para TPOAb comparativamente a pessoas negativas para TPOAb, nomeadamente em mulheres pré-menopausa. - Maior prevalência de positividade para TPOAb em mulheres pré-menopausa deficientes e insuficientes em vitamina D comparativamente a mulheres pré-menopausa suficientes em vitamina D.
Arslan et al. (43)	2015	Turquia	(S)>20 (DM): 10-20 (DS) <10	155 pessoas	- Correlação inversa fraca entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TPOAb. - Correlação positiva entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TSH.
Wang et al. (44)	2015	China	(S)>30 (I): 20-30 (D)<20	1714 pessoas	- Correlação inversa fraca entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TgAb em mulheres.

O papel da Vitamina D nas doenças autoimunes da tireoide

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Valores cut-off de vitamina D (ng/mL)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Principais Resultados</b>
Muscogiuri et al. (45)	2016	Itália	(D)<20	168 idosos	- Maior prevalência de DAIT em idosos com deficiência de vitamina D comparativamente aos idosos suficientes em vitamina D. - Correlação inversa entre os níveis de 25(OH) D e os níveis de TPOAb.
Sherchand et al. (46)	2022	Nepal	(S)>30 (I): 20-30 (D)<20	83 pessoas com hipovitaminose D	- Alta prevalência de DAIT em pessoas com hipovitaminose D, sendo maior nas pessoas deficientes em vitamina D comparativamente às pessoas insuficientes em vitamina D.
Aktaş (47)	2020	Turquia	(S)>30 (I): 20-30 (DM): 10- 20 (DS)<10	130 TH	- Alta prevalência de deficiência de vitamina D em doentes com TH. - Correlação negativa fraca entre os níveis de 25(OH)D os níveis de TPOAb.
Fang et al. (48)	2021	China	(S): 20-50 (I): 12-20 (D)<12	1812 pessoas	- Correlação inversa entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TPOAb e de TgAb. - Não foi encontrada nenhuma correlação entre os níveis de vitamina D e os níveis das hormonas tiroideias.
Zhang et al. (49)	2015	China	(D) <20	70 DG, 70 CTRL	- Níveis mais baixos de vitamina D e maior prevalência de deficiência de vitamina D nos doentes com DG TRAb(+) comparativamente aos doentes com DG TRAb(-) e aos controlos. - Correlação inversa entre os níveis de 25(OH)D e níveis de TRAb.

O papel da Vitamina D nas doenças autoimunes da tiroide

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Valores cut-off de vitamina D (ng/mL)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Principais Resultados</b>
Planck et al. (50)	2018	Suécia	(S) >20 (I): 10-20 (D) <10	292 DG 2305 CTRL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Níveis mais baixos de vitamina D e maior prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D nos doentes com DG comparativamente aos controlos.</li> <li>- Correlação inversa entre a vitamina D e a DG.</li> <li>- Não foi detetada nenhuma correlação entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de FT4, FT3 e de TRAb e a presença de oftalmopatia de Graves no momento do diagnóstico da DG.</li> <li>- Não foi encontrada nenhuma correlação entre a vitamina D e a recorrência da DG.</li> </ul>
Mangaraj et al. (51)	2019	Índia	(D) <20	84 DG, 42 CTRL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Níveis mais baixos de vitamina D nos doentes com DG comparativamente aos controlos.</li> <li>- A suficiência em vitamina D está associada a um menor risco de DG, mas a deficiência de vitamina D não está associada a um maior risco de DG.</li> <li>- Não foi encontrada nenhuma correlação entre a vitamina D e as hormonas tiroideias, volume tiroideu ou níveis de TRAb.</li> </ul>
Ibrahim et al. (52)	2022	Iraque	(I) <30 (D) <20	183 mulheres (90 DG, 93 CTRL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Níveis mais baixos de vitamina D nos doentes com DG comparativamente aos controlos.</li> <li>- Níveis mais altos de vitamina D associados a um menor risco de DG.</li> <li>- Correlação negativa entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de T4.</li> </ul>

O papel da Vitamina D nas doenças autoimunes da tireoide

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Valores cut-off de vitamina D (ng/mL)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Principais Resultados</b>
Ahn et al. (53)	2017	Coreia do Sul	Desconhecido	143 DG	- Níveis mais baixos de vitamina D estão associados a uma maior incidência de recorrência da DG.
Yasuda et al. (54)	2013	Japão	Desconhecido	103 mulheres (36 s/ remissão DG, 18 c/ remissão DG, 49 CTRL)	- Níveis mais baixos de vitamina D em doentes sem remissão da DG comparativamente aos doentes com remissão da doença e aos controlos.
Yasmeh et al. (55)	2016	EUA	(S) $\geq 30$ (I): 20-29.9 (D) $<20$	97 TH, 88 CTRL	- Níveis mais altos de vitamina D em mulheres com TH comparativamente às mulheres do grupo de controlo. - Maior taxa de suficiência em vitamina D e menor taxa de insuficiência em vitamina D em mulheres com TH comparativamente às mulheres do grupo de controlo. - Correlação positiva entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TPOAb nos homens. - Não foi encontrada nenhuma correlação entre os níveis de vitamina D e os níveis de TSH ou de TgAb.
Botelho et al. (56)	2018	Brasil	(I) $<30$	88 TH sob tratamento 71 CTRL	- Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de vitamina D entre os doentes com TH e os controlos saudáveis. - Correlação positiva entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de FT4.

O papel da Vitamina D nas doenças autoimunes da tiroide

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Valores cut-off de vitamina D (ng/mL)</b>	<b>Amostra</b>	<b>Principais Resultados</b>
Lebădă et al. (57)	2021	Roménia	(D) <20	27 TPOAb (+)/TH, 5 TRAb (+)/DG, 28 CTRL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não foram encontradas diferenças significativas entre os níveis de vitamina D ou a prevalência de deficiência de vitamina D entre os doentes e os controlos.</li> <li>- Não foi detetada nenhuma correlação entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de FT4, TSH e TPOAb.</li> </ul>
Demircioglu et al. (58)	2021	Turquia	(I): 20-30 (D): <20	256 pessoas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não foi encontrada nenhuma associação entre a tiroidite de Hashimoto e os níveis de vitamina D ou a prevalência de deficiência de vitamina D.</li> </ul>
Filipova et al. (59)	2023	Eslováquia	(I) <30	98 mulheres pré-menopausa (57 DAIT, 41 CTRL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de vitamina D entre os doentes com DAIT e os controlos.</li> <li>- Não foi encontrada nenhuma correlação entre os níveis de 25(OH)D e os níveis de TPOAb, TgAb, FT4, TSH e o volume tiroideu.</li> </ul>

## 4 Efeito da suplementação com vitamina D nas doenças autoimunes da tiroide

Comprovando-se o papel etiopatogénico da vitamina D nas doenças autoimunes da tiroide, a suplementação com vitamina D pode vir a constituir um acrescento seguro e barato à terapêutica destes doentes. Alguns estudos já demonstraram que a suplementação com vitamina D tem efeitos benéficos no controlo das doenças autoimunes da tiroide, ao provocar uma redução significativa dos níveis dos anticorpos antitiroideus. Simsek et al. foram os primeiros a chegar a esta conclusão. Num estudo prospetivo que incluiu a participação de 82 doentes com doença autoimune da tiroide e com deficiência de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/mL}$ ), os doentes foram distribuídos aleatoriamente por dois grupos. Um dos grupos integrou 46 doentes e estes receberam suplementação com vitamina D 1000 UI/dia durante um mês e o outro grupo serviu de controlo e incluiu 36 doentes que não foram tratados com vitamina D. Ao fim de um mês verificou-se uma descida significativa nos níveis de TPOAb (antes:  $278.3 \pm 218.4 \text{ UI/ml}$ ; depois:  $267.9 \pm 200.7 \text{ UI/ml}$ ,  $p=0.02$ ) e de TgAb (antes:  $331.9 \pm 268.1 \text{ UI/ml}$ ; depois:  $275.4 \pm 187.3 \text{ UI/ml}$ ,  $p=0.03$ ) nos doentes que receberam suplementação com vitamina D. (60) Num outro ensaio clínico Krysiak et al. incluíram 34 mulheres com níveis suficientes de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} > 30 \text{ ng/mL}$ ) e tiroidite de Hashimoto sob tratamento com levotiroxina. Destas 34 mulheres, 18 mantiveram o seu tratamento com levotiroxina, e as restantes 16 para além da levotiroxina começaram a tomar 2000 UI/dia de vitamina D durante 6 meses. No final do estudo foi verificada uma redução no nível dos autoanticorpos, particularmente nos níveis de TPOAb, nas doentes que tinham recebido suplementação com vitamina D. A descida de TPOAb, embora verificada em todas as mulheres que receberam suplementação, foi mais acentuada naquelas que apresentavam hipotiroidismo subclínico comparativamente às que tinham função tiroideia normal (-42 % vs. -20 %,  $p < 0.05$ ). Já a descida de TgAb foi observada nas mulheres que tinham hipotiroidismo subclínico (-35 %,  $p < 0.05$ ) mas não nas que tinham função tiroideia normal. Apesar de tanto a TPOAb como a TgAb desempenharem um papel na patogenia da tiroidite de Hashimoto, as medições de TPOAb têm revelado ser tão específicas e ainda mais sensíveis do que as medições de TgAb, razão pela qual uma redução nos níveis de TPOAb pode refletir melhor o efeito da vitamina D na autoimunidade tiroideia. (61) De acordo com os resultados obtidos a administração de vitamina D pode reduzir a autoimunidade tiroideia em mulheres com tiroidite de Hashimoto e níveis normais de vitamina D, cronicamente tratadas com levotiroxina. Isto é válido principalmente para as mulheres que apresentam um hipotiroidismo não controlado, com níveis mais altos de

anticorpos antitiroideos. Chahardoli et al. conduziram um ensaio clínico que envolveu a participação de 40 doentes com tiroidite de Hashimoto também sob tratamento com levotiroxina. À semelhança dos estudos anteriores, verificou-se uma descida significativa nos níveis de TSH e de TgAb em 19 doentes que durante 3 meses receberam 50.000 UI/semana de vitamina D<sub>3</sub> (p=0.027 e p=0.009, respetivamente). Não foram, contudo, observadas diferenças significativas entre o grupo que recebeu suplementação e os 21 doentes do grupo de controlo que receberam placebo. Notou-se ainda uma descida não significativa de TPOAb no grupo que recebeu vitamina D<sub>3</sub> em comparação com o grupo de controlo (p=0.08). (62) Estes resultados fazem crer que a suplementação com vitamina D pode ajudar a aliviar a atividade da doença em doentes com tiroidite de Hashimoto.

Anaraki et al. apresenta resultados discordantes. Num ensaio clínico que incluiu 56 doentes com tiroidite de Hashimoto e com deficiência de vitamina D (25(OH)D < 20 ng/mL) foram formados 2 grupos. Um deles incluiu 30 doentes que receberam suplementação com vitamina D 50.000 UI/semana durante 12 semanas e o outro grupo serviu de controlo e incluiu 26 doentes que durante esse período receberam placebo. Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de TSH e de TPOAb antes e depois da suplementação com vitamina D. (63) Ao contrário do que é defendido, este estudo sugere que o tratamento com vitamina D pode não ter um efeito significativo na função tiroideia e nos marcadores de autoimunidade em doentes deficientes em vitamina D com tiroidite de Hashimoto.

Estudos prévios tinham associado níveis baixos de vitamina D a uma maior probabilidade de recorrência da doença de Graves. Cho et al. procurou verificar se a suplementação com vitamina D poderia reduzir a recorrência desta doença. Foi elaborado um estudo que acompanhou 210 pessoas com doença de Graves e deficiência de vitamina D durante pelo menos um ano após estes suspenderem agentes antitiroideos. 60 doentes receberam em média 1383 UI/dia de vitamina D durante cerca de 31 meses e os restantes 150 doentes não receberam suplementação com vitamina D, servindo de controlos. Verificaram-se taxas de recorrência da doença semelhantes entre os doentes que receberam e os que não receberam suplementação com vitamina D (38% vs. 49%, p=0.086), no entanto, a recorrência da doença de Graves ocorreu mais cedo no grupo de controlo do que no grupo que recebeu suplementação (5 ± 3 meses vs. 7 ± 3 meses, p=0.016). (64) Assim, a vitamina D pode não prevenir a recorrência da doença de Graves, mas pode contribuir para atrasar este desfecho. Apesar dos resultados favoráveis, são ainda escassos os estudos experimentais sobre o potencial terapêutico e preventivo da suplementação com vitamina D na gestão das doenças autoimunes da tiroide. Para além disso, os estudos realizados apresentam algumas limitações a ter em conta, como o curto período de intervenção e o tamanho reduzido das amostras. São, portanto, necessários ensaios clínicos randomizados com amostras de maior dimensão e com maiores períodos de follow-up para confirmar os benefícios da

suplementação com vitamina D no tratamento das doenças autoimunes da tiroide. Os estudos futuros devem tentar perceber se a redução dos anticorpos antitiroideos é tempo e dose dependente, o efeito da combinação da vitamina D com a levotiroxina na autoimunidade tiroideia e o impacto da vitamina D noutros parâmetros clínicos como a função da tiroide. Caso se justifique a introdução da suplementação com vitamina D na prática clínica, a dose terapêutica de vitamina D deve ser cuidadosamente determinada. Em virtude dos resultados apresentados, propõe-se a realização de uma avaliação dos níveis de vitamina D no momento de diagnóstico das doenças autoimunes da tiroide e periodicamente no acompanhamento destes doentes. A suplementação com vitamina D está para já reservada aos casos em que seja objetivada uma insuficiência ou uma deficiência de vitamina D. Na ausência de benefício de concentrações suprafisiológicas de vitamina D, deve-se almejar valores de 25(OH)D dentro do intervalo de referência estipulado pelas guidelines internacionais.

**Tabela 3 - Características dos estudos sobre o tópico 4.** DAIT, doença autoimune da tiroide; TH, tiroidite de Hashimoto; DG, doença de Graves; (S), suficiência; (D), deficiência; Grupo Tx, grupo de tratamento; Grupo Cx, grupo de controlo.

Autor	Ano	País	Valores cut-off de vitamina D (ng/mL)	Amostra	Esquema de Suplementação	Principais Resultados
Simsek et al. (60)	2016	Turquia	(D) <20	82 DAIT deficientes em vitamina D	Grupo Tx: 46 DAIT; vit. D 1000 UI/dia durante 1 mês Grupo Cx: 36 DAIT	- Descida dos níveis de TPOAb e de TgAb nos doentes que receberam suplementação com vitamina D.
Krysiak et al. (61)	2017	Polónia	(S) >30	34 mulheres TH sob tratamento com levotiroxina	Grupo Tx: 16 TH; vit. D 2000 UI/dia durante 6 meses Grupo Cx: 18 TH	- Redução dos níveis de autoanticorpos tiroideus, nomeadamente TPOAb, nos doentes que receberam suplementação com vitamina D. - A redução dos níveis de TPOAb foi maior nas mulheres com hipotiroidismo subclínico comparativamente às mulheres com função tiroideia normal.
Chahardoli et al. (62)	2019	Irão	(D) <20	40 TH sob tratamento com levotiroxina	Grupo Tx: 19 TH; vit. D <sub>3</sub> 50.000 UI/semana durante 3 meses Grupo Cx: 21 TH; placebo	- Descida dos níveis de TSH e de TgAb nos doentes que receberam suplementação com vitamina D.
Anaraki et al. (63)	2017	Irão	(D) <20	56 TH deficientes em vitamina D	Grupo Tx: 30 TH; vit. D 50.000 UI/semana durante 12 semanas Grupo Cx: 26 TH, placebo	- Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de TSH e de TPOAb após a suplementação com vitamina D.
Cho et al. (64)	2020	Coreia do Sul	(D) <20	210 DG deficientes em vitamina D	Grupo Tx: 60 DG, vit. D <sub>3</sub> média de 1383 UI/dia durante 31 meses Grupo Cx: 150 DG	- Taxa de recorrência DG semelhante entre o grupo de controlo e o grupo que recebeu suplementação. - Recorrência DG ocorreu mais cedo no grupo de controlo do que no grupo que recebeu suplementação.

## 5 Conclusão

A vitamina D é uma hormona esteróide principalmente reconhecida pelo seu papel no metabolismo fosfocálcio. Contudo, evidência recente tem vindo a descobrir múltiplos efeitos extra-esqueléticos desta vitamina, o que pode ser explicado com base na ampla expressão do seu recetor e da enzima responsável pela sua conversão na forma ativa nos nossos tecidos, incluindo nas nossas células imunitárias.

A descoberta do papel imunomodulador da vitamina D associado às baixas concentrações desta vitamina que se têm vindo a registar na população mundial, tem atraído a atenção de muitos investigadores e clínicos que procuram perceber o papel da vitamina D em várias doenças autoimunes. Um dos atuais focos de interesse é a relação entre a deficiência de vitamina D e as doenças autoimunes da tiroide, nomeadamente a tiroidite de Hashimoto e a doença de Graves.

Apesar de se terem verificado alguns resultados contraditórios, a maioria dos estudos realizados na última década apoia a existência de uma associação entre a deficiência de vitamina D e as doenças autoimunes da tiroide. Contudo, ainda não se percebeu a natureza desta relação, já que a deficiência de vitamina D pode corresponder tanto a uma causa como a uma consequência do processo patogénico.

Na sequência desta associação, a suplementação com vitamina D pode vir a constituir um acrescento seguro e barato à terapêutica dos doentes com doença autoimune da tiroide. Embora escassos, alguns estudos já reportaram efeitos benéficos da suplementação com vitamina D, tendo sido verificada uma redução significativa dos níveis dos anticorpos antitiroideus.

No futuro são necessários mais ensaios clínicos randomizados com amostras de maior dimensão e um maior tempo de follow-up, tanto para clarificar a etiologia da relação entre a deficiência vitamina D e as doenças autoimunes da tiroide, como para esclarecer a relevância da suplementação com vitamina D no tratamento e prevenção destas doenças.



## 6 Referências Bibliográficas

1. Bizzaro G, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. *Immunol Res.* 2015;61(1–2):46–52. doi:10.1007/s12026-014-8579-z
2. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhop K, Tamer G, Orio F, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(3):R101–10. doi:10.1530/EJE-14-0158
3. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(3):237–44. doi:10.1016/J.PEDNEO.2019.04.007
4. Ashok T, Palyam V, Azam AT, Odeyinka O, Alhashimi R, Thoota S, et al. Relationship Between Vitamin D and Thyroid: An Enigma. *Cureus.* 2022;14(1):e21069. doi:10.7759/cureus.21069
5. Rosen Y, Daich J, Soliman I, Brathwaite E, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(6):439–47. doi:10.3109/03009742.2016.1151072
6. Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease—Cause, Consequence, or a Vicious Cycle? *Nutrients.* 2020;12(9):2791. doi:10.3390/nu12092791
7. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity. *Nutrients.* 2013;5(9):3605–16. doi:10.3390/nu5093605
8. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319–29. doi:10.1016/j.chembiol.2013.12.016
9. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):1949. doi:10.3390/ijms18091949
10. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109–1151 doi:10.1210/ER.2018-00126
11. Gallo D, Mortara L, Gariboldi MB, Cattaneo SAM, Rosetti S, Gentile L, et al. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of thyroid autoimmunity: a narrative review. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(4):413–29. doi:10.1007/s40618-019-01123-5
12. Yamamoto E, Jørgensen TN. Immunological effects of vitamin D and their relations to autoimmunity. *J Autoimmun.* 2019;100:7–16. doi:10.1016/j.jaut.2019.03.002

13. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365–408. doi:10.1152/PHYSREV.00014.2015
14. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):1–19. doi:10.3390/IJMS21186573
15. Altieri B, Muscogiuri G, Barrea L, Mathieu C, Vallone C v., Mascitelli L, et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(3):335–46. doi:10.1007/s11154-016-9405-9
16. Nettore IC, Albano L, Ungaro P, Colao A, Macchia PE. Sunshine vitamin and thyroid. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(3):347–54. doi:10.1007/s11154-017-9406-3
17. Miteva MZh, Nonchev BI, Orbetzova MM, Stoencheva SD. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Diseases - a Review. *Folia Med (Plovdiv).* 2020;62(2):223–9. doi:10.3897/folmed.62.e47794
18. Galuşca D, Popoviciu MS, Babeş EE, Vidican M, Zaha AA, Babeş VV, et al. Vitamin D Implications and Effect of Supplementation in Endocrine Disorders: Autoimmune Thyroid Disorders (Hashimoto’s Disease and Grave’s Disease), Diabetes Mellitus and Obesity. *Medicina (B Aires).* 2022;58(2):194. doi:10.3390/MEDICINA58020194
19. Khozam SA, Sumaili AM, Alflan MA, Shawabkeh RAS. Association Between Vitamin D Deficiency and Autoimmune Thyroid Disorder: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(6):e25869. doi:10.7759/cureus.25869
20. Muscogiuri G, Tirabassi G, Bizzaro G, Orio F, Paschou SA, Vryonidou A, et al. Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D? *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(3):291–6. doi:10.1038/ejcn.2014.265
21. Duntas LH, Alexandraki KI. On the Centennial of Vitamin D—Vitamin D, Inflammation, and Autoimmune Thyroiditis: A Web of Links and Implications. *Nutrients.* 2022;14(23):5032. doi:10.3390/NU14235032
22. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *EurJClinNutr.* 2020;74(11):1498–1513. doi:10.1038/S41430-020-0558-Y
23. D’Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev.* 2015;14(5):363–9. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.008
24. Bellan M, Andreoli L, Mele C, Sainaghi PP, Rigamonti C, Piantoni S, et al. Pathophysiological Role and Therapeutic Implications of Vitamin D in Autoimmunity: Focus on Chronic Autoimmune Diseases. *Nutrients.* 2020;12(3):789. doi:10.3390/NU12030789

25. Wiśniewska A, Szypowska A. The role of vitamin D in selected autoimmune diseases. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2021;72(2):111–21. doi:10.32394/rpzh.2021.0156
26. Zhao R, Zhang W, Ma C, Zhao Y, Xiong R, Wang H, et al. Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *Front Immunol.* 2021;12:574967. doi:10.3389/fimmu.2021.574967
27. Shin DY, Kim KJ, Kim D, Hwang S, Lee EJ. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Med J.* 2014;55(2):476–81. doi:10.3349/YMJ.2014.55.2.476
28. Unal AD, Tarcin O, Parildar H, Cigerli O, Eroglu H, Demirag NG. Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Cent Eur J Immunol.* 2014;39(4):493–7. doi:10.5114/CEJI.2014.47735
29. Ma J, Wu D, Li C, Fan C, Chao N, Liu J, et al. Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases. *Medicine.* 2015;94(39):e1639. doi:10.1097/MD.0000000000001639
30. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones (Athens).* 2016;15(3):385–93. doi:10.14310/HORM.2002.1681
31. Ke W, Sun T, Zhang Y, He L, Wu Q, Liu J, et al. 25-Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, but not Graves' disease is relatively deficient. *Endocr J.* 2017;64(6):581–7. doi:10.1507/ENDOCRJ.EJ16-0547
32. Sulejmanovic M, Begić A, Mujaric-Bousbia F, Salkic S, Ramas A. The Relationship Between Thyroid Antibodies and Vitamin D Level in Primary Hypothyroidism. *Med Arch.* 2020;74(5):359–62. doi:10.5455/MEDARH.2020.74.359-362
33. Mansournia N, Mansournia MA, Saeedi S, Dehghan J. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(5):473–6. doi:10.1007/S40618-014-0064-Y
34. Maciejewski A, Wójcicka M, Roszak M, Losy J, Łącka K. Assessment of Vitamin D Level in Autoimmune Thyroiditis Patients and a Control Group in the Polish Population. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(5):801–6. doi:10.17219/ACEM/29183
35. Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract.* 2013;19(3):479–84. doi:10.4158/EP12376.OR
36. Cvek M, Kaličanin D, Barić A, Vuletić M, Gunjača I, Torlak Lovrić V, et al. Vitamin D and Hashimoto's Thyroiditis: Observations from CROHT Biobank. *Nutrients.* 2021;13(8):2793. doi:10.3390/NU13082793
37. Salem TM, Abdelmonem E, Fayad A. Hashimoto's thyroiditis, iron, and vitamin D deficiency among Egyptian female patients: associations and possible causalities. *Hormones (Athens).* 2021;20(4):833–6. doi:10.1007/S42000-021-00297-Z

38. Chao G, Zhu Y, Fang L. Correlation Between Hashimoto's Thyroiditis-Related Thyroid Hormone Levels and 25-Hydroxyvitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:4. doi:10.3389/FENDO.2020.00004
39. Chukur OO, Pasyechko N V, Bob AO, Smachylo I V, Radetska L V. Association between Vitamin D status and metabolic disorders in premenopausal women with autoimmune hypothyroid disease. *Wiad Lek*. 2021;74(7):1612–6. <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202107111.pdf>
40. Turashvili N, Javashvili L, Giorgadze E. “Vitamin D Deficiency Is More Common in Women with Autoimmune Thyroiditis: A Retrospective Study.” *Int J Endocrinol*. 2021;2021:4465563. doi:10.1155/2021/4465563
41. Kim CY, Lee YJ, Choi JH, Lee SY, Lee HY, Jeong DH, et al. The Association between Low Vitamin D Status and Autoimmune Thyroid Disease in Korean Premenopausal Women: The 6th Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2013-2014. *Korean J Fam Med*. 2019;40(5):323–8. doi:10.4082/KJFM.18.0075
42. Choi YM, Kim WG, Kim TY, Bae SJ, Kim HK, Jang EK, et al. Low levels of serum vitamin D<sub>3</sub> are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. *Thyroid*. 2014;24(4):655–61. doi:10.1089/THY.2013.0460
43. Arslan MS, Topaloglu O, Ucan B, Karakose M, Karbek B, Tural E, et al. Isolated vitamin D deficiency is not associated with nonthyroidal illness syndrome, but with thyroid autoimmunity. *Scientific World Journal*. 2015;2015:239815. doi:10.1155/2015/239815
44. Wang X, Zynat J, Guo Y, Osiman R, Tuhuti A, Zhao H, et al. Low Serum Vitamin D Is Associated with Anti-Thyroid-Globulin Antibody in Female Individuals. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:285290. doi:10.1155/2015/285290
45. Muscogiuri G, Mari D, Prolo S, Fatti LM, Cantone MC, Garagnani P, et al. 25 Hydroxyvitamin D Deficiency and Its Relationship to Autoimmune Thyroid Disease in the Elderly. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(9):850. doi:10.3390/IJERPH13090850
46. Sherchand O, Niraula A, Mishra B, Subedi M, Maskey R. Autoimmune Thyroid Disease in Patients with Hypovitaminosis D in Department of Biochemistry of a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2022;60(251):600–3. doi:10.31729/JNMA.7493
47. Aktaş HŞ. Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. *Med Princ Pract*. 2020;29(4):364–70. doi:10.1159/000505094

48. Fang F, Chai Y, Wei H, Wang K, Tan L, Zhang W, et al. Vitamin D deficiency is associated with thyroid autoimmunity: results from an epidemiological survey in Tianjin, China. *Endocrine*. 2021;73(2):447–54. doi:10.1007/S12020-021-02688-Z
49. Zhang H, Liang L, Xie Z. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Graves Disease. *Endocr Pract*. 2015;21(3):258–63. doi:10.4158/EP14191.OR
50. Planck T, Shahida B, Malm J, Manjer J. Vitamin D in Graves Disease: Levels, Correlation with Laboratory and Clinical Parameters, and Genetics. *Eur Thyroid J*. 2018;7(1):27–33. doi:10.1159/000484521
51. Mangaraj S, Choudhury AK, Swain BM, Sarangi PK, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Evaluation of Vitamin D Status and its Impact on Thyroid Related Parameters in New Onset Graves' Disease- A Cross-sectional Observational Study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(1):35–9. doi:10.4103/IJEM.IJEM\_183\_18
52. Ibrahim HY, Sulaiman GM, Al-shammaa MS, Ad'hiah AH. Evaluation of interleukins 37 and 38 and vitamin D status in the serum of women with Graves' disease. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(12):e24776. doi:10.1002/JCLA.24776
53. Ahn HY, Chung YJ, Cho BY. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence. *Medicine*. 2017;96(31):e7700. doi:10.1097/MD.0000000000007700
54. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. *Endocrine*. 2013;43(1):230–2. doi:10.1007/S12020-012-9789-6
55. Yasmeh J, Farpour F, Rizzo V, Kheradnam S, Sachmechi I. Hashimoto thyroiditis not associated with Vitamin D deficiency. *Endocr Pract*. 2016;22(7):809–13. doi:10.4158/EP15934.OR
56. Botelho IMB, Moura Neto A, Silva CA, Tambascia MA, Alegre SM, Zantut-Wittmann DE. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status. *Endocr J*. 2018;65(10):1029–37. doi:10.1507/endocrj.EJ18-0166
57. Lebădă IC, Ristea R, Metiu M. Vitamin D deficiency in thyroid autoimmune diseases. *Archive of Clinical Cases*. 2022;9(1):34–40. doi:10.22551/2022.34.0901.10201
58. Demircioglu M, Demircioglu Z, Aygun N, Ozguven B, Akgun I, Uludag M. Is Vitamin D Deficiency Associated with Chronic Lymphocytic Thyroiditis? *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2021;55(4):510–5. doi:10.14744/SEMB.2021.45202
59. Filipova L, Lazurova Z, Fulop P, Lazurova I. Vitamin D insufficiency is not associated with thyroid autoimmunity in Slovak women with Hashimoto's disease. *Bratislava Medical Journal*. 2023;124(03):182–6. doi:10.4149/BLL\_2023\_029

60. Simsek Y, Cakır I, Yetmiş M, Dizdar OS, Baspınar O, Gokay F. Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *J Res Med Sci.* 2016;21(6):85. doi:10.4103/1735-1995.192501
61. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. The Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Levothyroxine-Treated Women with Hashimoto's Thyroiditis and Normal Vitamin D Status. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(4):229–33. doi:10.1055/S-0042-123038
62. Chahardoli R, Saboor-Yaraghi AA, Amouzegar A, Khalili D, Vakili AZ, Azizi F. Can Supplementation with Vitamin D Modify Thyroid Autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and Thyroid Profile (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res.* 2019;51(5):296–301. doi:10.1055/A-0856-1044
63. Anaraki P, Aminorroaya A, Amini M, Momeni F, Feizi A, Iraj B, et al. Effect of vitamin D deficiency treatment on thyroid function and autoimmunity markers in hashimoto's thyroiditis: A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2017;22(1):103. doi:10.4103/jrms.JRMS\_1048\_16
64. Cho YY, Chung YJ. Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):16. doi:10.1038/S41598-019-55107-9