



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA DE LAGARTO**

VINÍCIUS ALMEIDA ARAUJO

INFLUÊNCIA DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO NA SAÚDE PERIODONTAL

**Lagarto
2022**

VINÍCIUS ALMEIDA ARAUJO

INFLUÊNCIA DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO NA SAÚDE PERIODONTAL

Trabalho apresentado ao Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Palanch Repeke

**Lagarto
2022**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA DE LAGARTO

VINÍCIUS ALMEIDA ARAUJO

INFLUÊNCIA DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO NA SAÚDE PERIODONTAL

Monografia apresentada e aprovada em ____/____/____, pela banca examinadora composta
pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Carlos Eduardo Palanch Repeke
Prof. Orientador

Prof. Dr. Felipe Rodrigues de Matos
Examinador

Prof.^a Ananda Resende da Mata
Examinador

Lagarto, ____ de _____ de 2022

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, o âmago e a razão da minha vida, sendo o apoio deles fundamental para a conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Palanch Repeke pela confiança, atenção e exemplo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família pelo íntegro apoio no decorrer do curso e por ser exemplo de caráter, humildade e respeito.

Aos professores e sobretudo ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Eduardo Palanch Repeke pela confiança e dedicação depositada neste trabalho, pelas aulas ministradas e pela sublime contribuição para o meu aprendizado durante toda a trajetória da graduação.

Agradeço também ao meu irmão Matheus Almeida Araujo pelo companheirismo e por ser um exemplo para mim de força, integridade e resiliência.

Muito Obrigado!

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

À **Universidade Federal de Sergipe (UFS)**, em especial ao **Departamento de Odontologia de Lagarto (DOL)** pela profissionalidade, competência e seriedade para com os corpos discente e docente do curso de Odontologia do Campus Antônio Garcia Filho.

Aos **Servidores da UFS**, pela disposição, competência e profissionalidade durante toda a minha graduação.

RESUMO

Influência da tireoidite de Hashimoto na saúde periodontal

A Tireoidite de Hashimoto é uma doença autoimune de alta prevalência mundial, sendo caracterizada pela inflamação autorreativa do tecido da glândula tireóide, resultando em distúrbios hormonais sistêmicos. Tem sido descrito que essa condição apresenta etiologia ligada tanto a predisposição genética quanto a fatores ambientais, tais como a ingestão excessiva de iodo, etilismo, tabagismo, uso de determinados medicamentos e deficiência de selênio e vitamina D. Os indivíduos acometidos pela tireoidite de Hashimoto tendem a apresentar sinais e sintomas na maioria dos sistemas do corpo, sendo decorrentes, principalmente do hipotireoidismo resultante dos autoanticorpos tireoidianos que destrói os tireócitos da glândula e limitam a síntese e secreção dos hormônios tri-iodotironina e tiroxina. Nesse quadro de desequilíbrio hormonal, a literatura relata potenciais repercussões e danos à saúde periodontal, principalmente no que diz respeito a estados de periodontite já instaurados, onde a expressão de citocinas se encontra exacerbada durante o curso da infecção periodontal, além dos mecanismos de turnover ósseo apresentarem-se alterados devido à sua relação com os hormônios tireoidianos. Neste sentido, a presente revisão de literatura teve como objetivo analisar a influência da tireoidite de Hashimoto sobre a integridade da saúde periodontal, de modo a esclarecer os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa doença autoimune, além de evidenciar o papel dos hormônios tri-iodotironina e tiroxina no metabolismo ósseo e sua associação com o quadro de hipotireoidismo induzido pela tireoidite de Hashimoto. Para a confecção deste estudo foram realizadas pesquisas nas bases de dados científicas PubMed, LILACS e SciELO, embora apenas a primeira apresentasse resultados através da estratégia de busca aplicada. Os resultados da prospecção bibliográfica apontaram uma associação positiva entre o hipotireoidismo resultante da tireoidite de Hashimoto com o agravamento da inflamação e a perda óssea dos tecidos periodontais sob condição de periodontite. Entretanto, maior volume de estudos e pesquisas se faz necessário para garantir mais solidez a estes achados.

Palavras-chave: Doença de Hashimoto, Hipotireoidismo, Periodonto.

ABSTRACT

Influence of hashimoto's thyroiditis on periodontal health

Hashimoto's thyroiditis is an autoimmune disease of high prevalence worldwide, characterized by self-reactive inflammation of the thyroid gland tissue, resulting in systemic hormonal disorders. It has been described that this condition has an etiology linked to both genetic predisposition and environmental factors, such as excessive intake of iodine, alcoholism, smoking, use of certain medications, and selenium and vitamin D deficiency. Individuals affected by Hashimoto's thyroiditis tend to present signs and symptoms in most body systems, resulting mainly from hypothyroidism resulting from thyroid autoantibodies that destroy the gland's thyrocytes and limit the synthesis and secretion of triiodothyronine and thyroxine hormones. In this context of hormonal imbalance, the literature reports potential repercussions and damage to periodontal health, especially with regard to already established periodontitis states, where the expression of cytokines is exacerbated during the course of periodontal infection, in addition to bone turnover mechanisms. be altered due to their relationship with thyroid hormones. In this sense, the present literature review aimed to analyze the influence of Hashimoto's thyroiditis on the integrity of periodontal health, in order to clarify the pathophysiological mechanisms involved in this autoimmune disease, in addition to highlighting the role of triiodothyronine and thyroxine hormones in Bone metabolism and its association with Hashimoto's thyroiditis-induced hypothyroidism. For the preparation of this study, research was carried out in the scientific databases PubMed, LILACS and SciELO, although only the first one presented results through the applied search strategy. The results of the literature search showed a positive association between hypothyroidism resulting from Hashimoto's thyroiditis with the aggravation of inflammation and bone loss of periodontal tissues under the condition of periodontitis. However, a greater volume of studies and research is necessary to ensure more solidity to these findings.

Keywords: Hashimoto Disease, Hypothyroidism, Periodontium.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	CONCEITO DE TIREOIDITE DE HASHIMOTO	20
2.2	FISIOPATOLOGIA DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO	21
2.3	PAPEL DOS FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS	23
2.4	INFLUÊNCIA DO HIPOTIREOIDISMO NA SAÚDE PERIODONTAL	23
2.5	EFEITO DAS ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS NA SAÚDE PERIODONTAL	25
3	OBJETIVOS	28
3.1	OBJETIVO GERAL	28
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
3	METODOLOGIA	30
4	RESULTADOS	33
5	DISCUSSÃO	38
6	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A tireoidite de Hashimoto é uma das doenças autoimunes mais comuns e o distúrbio endócrino de maior prevalência atualmente (Caturegli, De Remigis e Rose, 2014). Essa afecção é caracterizada pela inflamação crônica da tireoide sem sintomas aparentes e apresenta fisiopatologia associada a destruição da glândula tireoide através da apoptose de células epiteliais conjuntamente mediado por um acentuado infiltrado de linfócitos T e B (Caturegli, De Remigis e Rose, 2014). Não há uma definição exata da etiopatogenia da tireoidite de Hashimoto, mas entre os principais fatores relatados nas literaturas que levam ao desenvolvimento da doença destacam-se a predisposição genética aos genes associados aos anticorpos específicos da doença, e fatores ambientais tais como o consumo demasiado de iodo na dieta e a mudança abrupta para ambientes mais higiênicos (Ajjan e Weetman, 2015).

Pacientes com tal distúrbio endócrino podem vir a apresentar complicações ou doenças sistêmicas tais como diabetes tipo 1, síndrome de Sjögren, e hipotireoidismo, sendo que este último representa a disfunção hormonal mais prevalente e a principal ocorrência da tireoidite de Hashimoto, tornando-se determinante para o surgimento de outras manifestações clínicas, inclusive com repercussão na saúde periodontal (Radetti, 2014; Scardina e Messina, 2008).

A literatura revela que a relação entre a doença periodontal e a tireoidite de Hashimoto pode estar associado a semelhança das vias de resposta imunológica e inflamatória durante a patogênese da doença (Aldulaijan et al., 2020). Pesquisas que avaliaram a influência dos hormônios tireoidianos tri-iodotironina e tiroxina no metabolismo ósseo revelaram a presença de receptores para estes hormônios em células ósseas responsáveis pelo processo de renovação óssea (Ajjan e Weetman, 2015; Scardina e Messina, 2008).

No estado de hipotireoidismo causado pela tireoidite de Hashimoto, verifica-se uma redução nos níveis séricos desses hormônios, implicando numa deficiência no metabolismo ósseo. De modo localizado, autores analisaram os efeitos da carência de tri-iodotironina e tiroxina na qualidade do osso de suporte periodontal e constataram que o estado de hipotireoidismo pode acelerar o processo de perda óssea alveolar em condições de doença periodontal, resultando em consideráveis danos à estrutura de suporte alveolar (Morais, Resende e Pereira, 2016). Ademais, outros autores relataram alterações na microvasculatura da papila interdental provocada pelo hipotireoidismo e afirmaram que essa alteração pode atuar como fator de risco para periodontite (Ajjan e Weetman, 2015; Scardina e Messina, 2008; Zahid, Wang e Cohen, 2011).

De modo geral, é relatado que existe uma complexa correlação entre o estado de hipotireoidismo desencadeado pela tireoidite de Hashimoto, e a saúde periodontal dos pacientes afetados por tal condição, que ainda hoje é objeto de estudo na comunidade científica (Morais, Resende e Pereira, 2016; Patil, Patil e Gururaj, 2011). As literaturas atualmente disponíveis evidenciam a carência de pesquisas sobre o tema, e revelam a necessidade de uma maior conjugação entre os dados publicados em diversos estudos, sendo esta a razão pelo interesse em estudar o assunto.

Destarte, o presente trabalho tem por finalidade analisar os processos fisiopatológicos da tireoidite de Hashimoto que permitem associar tal condição autoimune às desordens periodontais e como isso se manifesta clinicamente no paciente.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CONCEITO DE TIREOIDITE DE HASHIMOTO

A Tireoidite de Hashimoto (TH) é uma das doenças endócrinas autoimunes mais frequentemente diagnosticadas e uma das causas mais comuns de hipotireoidismo (Caturegli, De Remigis e Rose, 2014). A ocorrência anual da TH é de 1 caso por 1000 pessoas, e sua prevalência estimada é de 8 casos por 1000 pessoas, além de afetar mais mulheres que homens numa proporção de 9:1 (Morais, Resende e Pereira, 2016). Atualmente, sabe-se que a TH compreende um espectro de doenças autoimunes que acometem a tireoide, apresentando-se de diferentes formas tais como a tireoidite clássica, fibrosa, silenciosa, juvenil e Hashitoxicose, podendo até se manifestar na variante de hipotireoidismo sem bócio (tireoidite atrófica) (Ajjan e Weetman, 2015; Caturegli, De Remigis e Rose, 2014).

A predisposição genética é amplamente relatada na literatura como uma das causas da TH, onde normalmente outros membros da família do paciente também são acometidos pela doença (Patil, Patil e Gururaj, 2011). Além da susceptibilidade genética, alguns fatores ambientais podem também contribuir para o desenvolvimento da TH tais como a ingestão demasiada de iodo na alimentação, infecções virais ou outras fontes de trauma que envolvam danos ao parênquima tireoidiano e a exposição da tireoide à radiação (Patil, Patil e Gururaj, 2011; Radetti, 2014).

Essa patologia específica da glândula tireoide é caracterizada pelo processo de apoptose gradual das células epiteliais tireoidianas em consequência de uma resposta auto-reativa do sistema imunológico, sendo mediada majoritariamente pela infiltração de linfócitos B, linfócitos T, plasmócitos e macrófagos no tecido tireoidiano com subsequente produção de anticorpos contra antígenos tireoidianos (Patil, Patil e Gururaj, 2011; Radetti, 2014).

Indivíduos diagnosticados com TH apresentam tanto manifestações locais quanto sistêmicas que podem variar em grau de acometimento do tecido ou órgão afetado (Ajjan e Weetman, 2015; Radetti, 2014). Por estar situado na parte frontal do pescoço, em torno da laringe e traqueia, a glândula tireoide quando acometida pela TH produz compressão de estruturas vizinhas e assim dá origem a sintomas como dispneia (restrição da traqueia), disfonia (envolvimento do nervo laríngeo) e disfagia (com envolver regiões esofágicas) (Caturegli, De Remigis e Rose, 2014). O envolvimento sistêmico da TH está relacionado ao decréscimo funcional da glândula tireoide e ao hipotireoidismo consequente, reunindo desde sinais e

sintomas gastrointestinais (constipação, peristaltismo), tegumentares (pele seca, fria e amarelada), cardiovasculares (bradicardia, diminuição da contratilidade ventricular e aumento da resistência periférica), musculares (pseudo-hipertrofia muscular), pulmonares (bradipnéia e hipóxia), sanguíneos (diferentes tipos de anemia), reprodutivos (oligomenorreia e/ou menometrorragia), neuropsiquiátricos (perda de memória, dificuldade de concentração, depressão) (Caturegli, De Remigis e Rose, 2014; Radetti, 2014).

Ademais, diversas literaturas têm relatado a associação entre doenças sistêmicas autoimunes e o desenvolvimento de doenças periodontais como em artrites reumatóides, determinadas doenças inflamatórias do intestino e também a TH (Aldulaijan et al., 2020). Essa associação tem sido descrita como resultado do recrutamento de vias imunoinflamatórias durante a patogênese da TH, sugerindo que determinadas células, citocinas e outros mediadores inflamatórios desempenham um papel importante no surgimento de alterações ou lesões do parênquima periodontal. E devido ao aspecto multifatorial das doenças periodontais, onde não somente o agente patológico deve ser considerado mas também a resposta imunológica do hospedeiro, alguns estudos relataram que os efeitos do hipotireoidismo e as alterações imunológicas presentes na TH podem apresentar sua saúde periodontal comprometida (Feitosa et al., 2009; Morais, Resende e Pereira, 2016).

2.2 FISIOPATOLOGIA DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO

O processo fisiopatológico da tireoidite de Hashimoto ocorre, inicialmente, na glândula tireoide onde as células dendríticas e determinados macrófagos, que fazem parte do grupo de Células Apresentadoras de Antígeno (APC) e que possuem o Complexo Principal de Histocompatibilidade classe II (MHC classe II), apresentam autoantígenos tireoidianos aos linfócitos T, que por sua vez reconhecem o corpo estranho através de uma molécula expressa em sua superfície chamada de Receptor de Células T (TCR) e em seguida são ativados e estimulados a realizar expansão clonal (Morais, Resende e Pereira, 2016; Patil, Patil e Gururaj, 2011).

Em seguida, as células B e T organizam-se em folículos linfóides no tecido tireoidiano de modo em que os linfócitos T fiquem dispostos na região cortical e os linfócitos B no núcleo tecidual, podendo apresentar centros germinativos (Caturegli, De Remigis e Rose, 2014). Assim, tais células brancas entram em contato com as células foliculares tireoidianas (tireócitos) originando o fenômeno de emperipolese, onde ocorre a penetração do linfócito no

citoplasma do tireócito com conseqüente ação auto-imune (Caturegli, De Remigis e Rose, 2014).

A reação inflamatória autoimune tem sido creditada a defeitos na atividade de autotolerância imunitária das células T reguladoras (Tregs) presentes no infiltrado linfocítico e que expressam proteínas e fatores de transcrição cuja função está relacionada a atenuação da resposta imune (Ajjan e Weetman, 2015). Dessa forma, o desarranjo da função de atenuação autoimune destas células de defesa promove o reconhecimento de partículas autoantigênicas da tireoide, dando início a uma cascata de inflamação crônica (Ajjan e Weetman, 2015). Além disso, outros possíveis fatores que contribuem para o desenvolvimento da tireoidite de Hashimoto é a redução da sensibilidade dos linfócitos T CD4⁺ (também presentes no infiltrado linfocítico) ao efeito inibitório do fator transformador de crescimento (TGF- β), responsável pelo controle da proliferação e diferenciação celular (Ajjan e Weetman, 2015; Zahid, Wang e Cohen, 2011).

Externamente à tireoide, as células APC atuam de modo semelhante nos linfonodos através da apresentação do autoantígeno tireoidiano aos linfócitos T e da decorrente ativação dos linfócitos B, sendo que os primeiros serão estimulados a se proliferarem e se maturarem, enquanto que as células B quando reconhecerem equivocadamente a substância estranha darão origem a uma resposta humoral através da produção de autoanticorpos tireoidianos (Rahangdale e Galgali, 2018; Aldulaijan et al., 2020).

Consecutivamente, os linfócitos T, macrófagos e autoanticorpos produzidos pelos linfócitos B migram dos linfonodos se concentram gradualmente no tecido tireoidiano, sendo mediados por linfócitos T helper tipo 1 (Th1) e citocinas reguladoras como a interleucina 1-beta (IL-1 β), interleucina 2 (IL-2), interleucina 12 (IL-12), interleucina 14 (IL-14), interleucina 16 (IL-16), interleucina 21 (IL-21) interleucina 22 (IL-22) interferon gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), além de ativar de modo subsequente o sistema complemento (Feitosa et al., 2009; Moraes, Resende e Pereira, 2016; Patil, Patil e Gururaj, 2011). Essas citocinas foram detectadas em diferentes fases do ataque autoimune ao tecido tireoidiano e são responsáveis pela sinalização celular e por atuar como mediador dos efeitos citotóxicos de determinadas células de defesa, além de ter uma função peculiar na glândula tireoide, onde é capaz modular o crescimento e a função de tireócitos, possibilitando até a alteração das propriedades imunológicas de tais células (Ajjan e Weetman, 2015; Rahangdale e Galgali, 2018; Zahid, Wang e Cohen, 2011).

2.3 PAPEL DOS FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS

Alguns fatores ambientais e mecanismos de susceptibilidade genética interpodem-se e intermediam o surgimento e desenvolvimento da TH (Patil, Patil e Gururaj, 2011). Tais agentes desencadeiam processos sistêmicos em várias etapas e em diferentes graus, que culminam no comprometimento do tecido tireoidiano (Caturegli, De Remigis e Rose, 2014; Guedes-Pinto, 1974).

No que diz respeito a predisposição genética, foram apontados alguns genes imunomoduladores como a Proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) e a Proteína tirosina fosfatase não receptor tipo 22 (PTPN22) (Caturegli, De Remigis e Rose, 2014; Feitosa et al., 2009).

Alguns estudos relataram que o gene CTLA-4 codifica uma proteína de mesma sigla expressa em células Tregs e que possui função inibitória do sistema imune, sendo que, em caso de ocorrência de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene CTLA-4, há maiores chances de exacerbação da resposta linfocitária e, por conseguinte, um aumento no risco de desenvolver a TH (Ajjan e Weetman, 2015; Morais, Resende e Pereira, 2016). De modo semelhante, foi verificado que os genes PTPN22, CD40 e IL2R também apresentam algum efeito no desenvolvimento da tireoidite de Hashimoto (Ajjan e Weetman, 2015; Morais, Resende e Pereira, 2016).

O consumo hiperbólico de iodo também tem sido associado ao desenvolvimento da doença, devido ao aumento da iodação da tireoglobulina, o que resulta em uma elevação da sua antigenicidade e desencadeamento da resposta autoimune em indivíduos com predisposição genética para a TH (Patil, Patil e Gururaj, 2011). Além ingestão demasiada de iodo, alguns outros fatores ambientais, sobretudo aliado a condições de predisposição genética, também tem sido associados ao desenvolvimento da autoimunidade da tireoidite de Hashimoto, tais como a deficiência de selênio, deficiência de vitamina D, tabagismo, etilismo, doenças inflamatórias do fígado e determinados medicamentos (Patil, Patil e Gururaj, 2011; Radetti, 2014)

2.4 INFLUÊNCIA DO HIPOTIREOIDISMO NA SAÚDE PERIODONTAL

Durante o processo de resposta autoimune celular e humoral presente na tireoidite de Hashimoto, onde há constante produção e secreção de mediadores inflamatórios e anticorpos autoimunes, desenvolve-se um cenário de apoptose imunomediada de células foliculares da

tireoide, comprometendo, em última análise, o tecido tireoidiano como um todo e resultando em complicações endócrinas ao indivíduo afetado (Rahangdale e Galgali, 2018). Esse cenário autoimune produz efeitos negativos na atividade secretora de hormônios da tireoide, podendo acarretar no desenvolvimento de uma condição chamada hipotireoidismo, caracterizada pela hipoatividade tireoidiana relativa a produção e secreção dos hormônios tireoidianos tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4), além de também estar associada a uma elevada taxa do hormônio tireoestimulante (TSH) em pacientes com tal condição (Morais, Resende e Pereira, 2016; Rahangdale e Galgali, 2018).

O hipotireoidismo induzido pela TH é resultante da ação dos autoanticorpos tireoidianos que acabam por bloquear a síntese dos hormônios T3 e T4 através de efeitos negativos não restrito apenas às células tireoidianas mas também em proteínas metabólicas, à exemplo da tireoide peroxidase (TPO), uma enzima presente nos tireócitos que atua na síntese dos hormônios tireoidianos através da oxidação e adição de íons iodeto à L-tirosina na tireoglobulina (Morais, Resende e Pereira, 2016; Radetti, 2014; Rahangdale e Galgali, 2018).

O hormônio T4 é um hormônio sintetizado na tireoide a partir da tironina e átomos de iodo, sendo convertido em T3 tanto na glândula tireoide quanto em tecidos periféricos através de enzimas desidantes chamadas iodotironina desidases (Radetti, 2014; Rahangdale e Galgali, 2018). Ambos hormônios convergem em uma ação regulatória e modulatória do metabolismo ósseo, participando da remodelação óssea por meio da estimulação de osteoblastos e osteoclastos através da sua ação sobre a osteoprotegerina (OPG), sobre o *receptor acivator of NF-KB ligand* (RANKL) e sobre fatores reguladores do metabolismo ósseo como a interleucina 6 (IL-6) e a interleucina 8 (IL-8); além de estimularem a produção de colágeno tipo II e tipo X, regularem a proliferação de condrócitos, promover a diferenciação terminal e induzir a mineralização e angiogênese (Feitosa et al., 2009; Zahid, Wang e Cohen, 2011).

Dessa forma, a desordem hormonal provocada pelo hipotireoidismo implica numa alteração metabólica do turnover ósseo, fazendo com que o indivíduo afetado apresente desarmonia nos processos de absorção, deposição e distribuição dos minerais em diferentes partes do organismo (Zahid, Wang e Cohen, 2011). Resultados histomorfométricos apontam que a alteração nos níveis dos hormônios T3 e T4 prolongam significativamente o ciclo de remodelação óssea e reduz o turnover ósseo, além de já terem sido relatados que indivíduos adultos com hipotireoidismo podem apresentar osteosclerose, diminuição da densidade óssea risco aumentado de fraturas ósseas (Morais, Resende e Pereira, 2016). Assim, devido as alterações ósseas características da doença periodontal, o impacto da hipossecreção de T3 e T4

pela tireoide tem sido considerado em indivíduos que apresentam hipotireoidismo decorrente da TH, apontando ser um fator de risco para o surgimento de periodontites (Feitosa et al., 2009; Morais, Resende e Pereira, 2016).

Neste quadro de desequilíbrio homeostático, estão presentes algumas citocinas e outros mediadores inflamatórios que podem vir a apresentar efeitos deletério na condição periodontal do paciente, como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa produzidas nos tecidos periodontais durante a afecção por TH, os quais tem a capacidade de estimular as células periodontais a produzir metaloproteinases de matriz (MMPs) com função de mediar a destruição do tecido conjuntivo e induzir a diferenciação de osteoclastos, levando a uma gradativa destruição do osso alveolar (Ajjan e Weetman, 2015; Rahangdale e Galgali, 2018). Além disso, produtos bacterianos associados ao biofilme dental quando somados à tal condição pode agravar ainda mais o grau de comprometimento periodontal por induzir progressivamente a cascata inflamatória através da produção de mais citocinas e MMPs (Rahangdale e Galgali, 2018; Zahid, Wang e Cohen, 2011).

Ademais, os hormônios tireoidianos podem, ainda, regular a atividade leucocitária tais como a ativação e proliferação de linfócitos B e T (Morais, Resende e Pereira, 2016). Além disso, esses hormônios participam também da liberação de citocinas como o IFN- γ e a interleucina 6 (IL-6), promovendo uma resposta imunogenética menos competente à infecção induzida pela periodontite (Feitosa et al., 2009; Morais, Resende e Pereira, 2016).

2.5 EFEITO DAS ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS NA SAÚDE PERIODONTAL

Durante o processo de reação autoimune da TH ocorre a ativação dos linfócitos Th1 específicos para a tireoide que através da secreção de um padrão característico de citocinas pró-inflamatórias tais como o IFN- γ , TNF- α e a IL-2 conduz a destruição autoimune da tireoide (Morais, Resende e Pereira, 2016). Como consequência da liberação destes mediadores inflamatórios, o sistema complemento e a citotoxicidade são recrutadas para o sítio inflamatório, convergindo então para a imunidade celular e o desenvolvimento da apoptose celular (Ajjan e Weetman, 2015; Morais, Resende e Pereira, 2016).

Essa cascata de eventos inflamatórios pode levar a destruição dos tecidos periodontais, inicialmente pelas citocinas TNF- α e a IL-1 β que tem função crítica ao gerar proteases as MMPs que degradam a matriz extracelular, além de serem responsáveis também por ativar os mecanismos de reabsorção óssea conduzidos pelo RANKL que leva à diferenciação e ativação

de osteoclastos através da ligação com o *receptor activator of NF-KB* (RANK) (Morais, Resende e Pereira, 2016).

A relação entre reações autoimunes da TH e a presença de doença periodontal também tem sido verificada devido a presença de níveis séricos elevados de anticorpos específicos para colágeno naqueles indivíduos que apresentam doença periodontal (Patil, Patil e Gururaj, 2011). A partir da observação de células presentes nos tecidos gengivais doentes, estudos constataram a produção de anticorpos contra autoantígenos colagênicos presentes nesse tecido. A presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAS) já foi também relatada em estudos de avaliação de lesões gengivais hiperplásicas e doenças periodontais, apontando números significativamente relevantes na associação entre tais condições de comprometimento da integridade periodontal e doenças autoimunes (Patil, Patil e Gururaj, 2011).

Ainda que estudos a respeito dos mecanismos envolvidos nas reações de autoimunidade contra o tecido periodontal destes anticorpos não sejam sólidos, algumas hipóteses apontam o processo de produção de mieloperoxidase (MPO) e proteinase-3 (PR-3) como potenciais fatores a serem considerados na gênese dessas reações (Patil, Patil e Gururaj, 2011). Outros possíveis mecanismos incluem a exposição do hospedeiro a patógenos periodontais aliados a uma predisposição genética que resulta em ANCA por TNF- α , e a capacidade dos patógenos periodontais de ativar diretamente linfócitos B autorreativos em uma via mediada e independente de linfócitos T que desencadeia a produção de ANCAS (Patil, Patil e Gururaj, 2011).

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar a influência da tireoidite de Hashimoto sobre a integridade da saúde periodontal.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Esclarecer os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na doença de Hashimoto que refletem degradação da saúde periodontal;
 - Evidenciar a influência dos hormônios Tri-iodotironina (T3) e Tiroxina (T4) no metabolismo ósseo correlacionando com o quadro de hipotireoidismo induzido pela tireoidite de Hashimoto e seus possíveis efeitos sobre o periodonto.
-

4 METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica sobre o tema: “Influência da tireoidite de Hashimoto na saúde periodontal”, desenvolvido a partir da seguinte pergunta norteadora: “Existe influência dos efeitos sistêmicos da tireoidite de Hashimoto na integridade dos tecidos periodontais?”. Fundamentada nos objetivos descritos anteriormente, a estratégia de busca definida para a prospecção do material bibliográfico foi a pesquisa avançada em bases de dados científicas e bibliotecas eletrônicas de medicina e ciências da saúde disponíveis em meio virtual através da utilização de termos descritores de assunto incluídos no dicionário Medical Subject Headings (MeSH) ou nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) de cada banco de dados, e palavras-chave presentes no título e/ou resumo do texto que discorressem sobre o tema abordado no presente estudo.

A pesquisa por artigos foi realizada em 2022 através das plataformas: Scientific Eletronic Library Online (SciELO), PubMed/MEDLINE e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados os seguintes descritores de assunto e/ou palavras-chaves em inglês sobre o tema abordado: “periodontium”, “gingiva”, “alveolar bone”, “dental cementum”, “periodontal ligament”, “Hashimoto Disease” e “hypothyroidism”. Associadamente aos termos, foram utilizados operadores booleanos “AND” e “OR” para definir uma configuração precisa de rastreamento de publicações no campo de consulta.

A busca por artigos no PubMed obedeceu ao seguinte parâmetro de consulta: (((periodontium[MeSH Terms]) OR (periodontium[Title/Abstract]) OR (gingiva[MeSH Terms]) OR (gingiva[Title/Abstract]) OR (alveolar bone[Title/Abstract]) OR (alveolar process[MeSH Terms]) OR (alveolar process[Title/Abstract]) OR (dental cementum[MeSH Terms]) OR (dental cementum[Title/Abstract]) OR (periodontal ligament[MeSH Terms]) OR (periodontal ligament[Title/Abstract])) AND ((Hashimoto Disease[MeSH Terms]) OR (Hashimoto Disease[Title/Abstract]) OR (Hypothyroidism[Title/Abstract]) OR (Hypothyroidism[MeSH Terms]))).

A busca por artigos no SciELO e LILACS não apresentaram resultados para tal metodologia de pesquisa. Ainda assim, na tentativa de coletar maior carga literária para compor o presente estudo, outras estratégias de busca semelhantes foram aplicadas em tais plataformas, porém não apresentaram sucesso na contemplação dos objetivos do presente estudo ou apontavam publicações já coletadas durante a prospecção bibliográfica na plataforma PubMed.

Desse modo, os artigos encontrados até então foram submetidos a uma filtragem por idioma, onde apenas artigos disponíveis em inglês e em português estariam aptos a participar da prospecção bibliográfica.

Após o refinamento da pesquisa, foram estabelecidos como critérios de inclusão de artigos na revisão de literatura aquelas publicações que, mediante leitura do título e do resumo, apresentarem informações e/ou conhecimentos relacionados aos efeitos da tireoidite de Hashimoto sobre a saúde periodontal. Foram descartadas as publicações que não apresentaram resumo e/ou texto do artigo completo disponíveis nas plataformas de busca pesquisadas ou em sua plataforma original de publicação.

Ao fim da busca, foram selecionados um total de 14 artigos, quais participaram da confecção do presente estudo através da extração de dados e obtenção de resultados.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Durante a etapa inicial de prospecção do material bibliográfico foram encontrados um total de 28 artigos em potencial para compor a presente revisão de literatura. Após o refinamento da busca e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram 14 publicações que se apresentaram congruentes ao tema abordado neste estudo. Dentre os 14 artigos coletados, 7 são estudos descritivos e revisões de literatura que serviram como fundamentação teórica para a confecção do presente estudo, e 7 são estudos transversais utilizados para comparação dos dados encontrados por seus respectivos autores com a literatura científica acerca do tema.

Em um estudo feito por Shcherba e colaboradores (2021) onde foi investigado a presença de determinados mediadores inflamatórios em ratos com periodontite em situações de hiper e hipotireoidismo, foi analisado a correlação entre tais mediadores inflamatórios e os hormônios tireoidianos. A partir de 48 ratos que fizeram parte do estudo foi realizado uma divisão randomizada em 4 grupos de 12 indivíduos: o grupo controle, o grupo de ratos unicamente com periodontite, o grupo de ratos com periodontite associada a um quadro de hipertireoidismo e, por fim, um grupo de ratos com periodontite associada a um quadro de hipotireoidismo. Como resultado, os autores verificaram um aumento de 2,4 vezes dos níveis de TNF- α em ratos com periodontite sem associação a desordens hormonais. Enquanto que, no grupo de ratos com periodontite associada ao hipotireoidismo foi visto que houve um aumento de 2,7 vezes dos níveis de TNF- α . Outro mediador investigado por esse estudo foi a IL-1 β , que apresentou níveis aumentados em 2,0 vezes na população de ratos unicamente afetada pela periodontite; diferentemente do grupo de ratos com periodontite e hipotireoidismo, que apresentou um aumento de 2,4 vezes dos níveis de IL-1 β . Os autores avaliaram ainda os níveis de IL-10, onde o grupo de animais com periodontite e sem desordens hormonais apresentou decréscimo de 56,9% de tal citocina, enquanto que em ratos com periodontite e hipotireoidismo foi visto um decréscimo de 68,7%. Dessa maneira, ao analisar os dados obtidos pelo estudo, os autores constataram que as citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β) apresentam-se exacerbadas em ratos com periodontite associada a um quadro de hipofunção da tireoide quando comparada ao grupo de ratos afetados por periodontite porém sem apresentar patologia associada; enquanto que as citocinas anti-inflamatórias (IL-10) apresentam-se em níveis reduzidos, indicando assim que o hipotireoidismo apresenta influência no grau de inflamação na periodontite.

Os estudos de Bhankar et al. (2017), por sua vez avaliou um total de 30 indivíduos agrupados em 2 grupos, o grupo controle (n=15) e o grupo de pacientes com hipotireoidismo (n=15) submetidos a terapia periodontal não cirúrgica, de modo a investigar os efeitos de tal terapia nos níveis de hormônios tireoidianos. Para tal, foi avaliado a condição periodontal de cada um dos pacientes através de parâmetros clínicos periodontais específicos antes do procedimento de terapia periodontal não cirúrgica. Os resultados dos autores apontaram para uma redução significativa no escore médio dos parâmetros clínicos do grupo de indivíduos que apresentavam hipotireoidismo, refletindo numa condição periodontal comprometida. Tais parâmetros clínicos permitiram verificar uma maior quantidade de fatores locais, sangramento gengival positivo à sondagem, profundidade de margem gengival mais acentuada e maiores níveis de perda de inserção em pacientes com hipotireoidismo.

Na pesquisa feita por Scardina e Messina (2007), que teve por objetivo avaliar as possíveis diferenças no padrão vascular microcirculatório da papila interdental entre pacientes saudáveis e pacientes com tireoidite de Hashimoto, foram examinados um total de 30 indivíduos, sendo 15 indivíduos saudáveis e 15 pacientes com TH. Ambos os grupos foram examinados por técnicas de microscopia de vídeo computadorizada a fim de avaliar o padrão de arquitetura de seus capilares da mucosa interdental. Os autores mostraram um aumento da densidade capilar e redução do diâmetro de tais vasos sanguíneos em pacientes acometidos pela tireoidite de Hashimoto. O estudo revelou que estes fenômenos podem estar relacionados com a presença de fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que apresentam níveis elevados em pacientes com TH.

Em um estudo transversal comparativo realizado por Rahangdale e Galgali, 52 indivíduos que apresentaram hipotireoidismo e estavam sob terapia de reposição de tiroxina e 50 pacientes saudáveis foram acompanhados durante um período de 1 ano para analisar os efeitos do hipotireoidismo e verificar os efeitos da terapia de reposição de tiroxina na condição periodontal dos indivíduos. Nesse estudo foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: Índice de Placa, Índice de Sangramento Gengival, Profundidade de Sondagem e Nível de Inserção Clínica. De modo complementar, foram também realizados exames de imagem para avaliar a espessura da cortical mandibular e para calcular o Índice Mandibular Panorâmico. A análise dos resultados pelos autores forneceu dados sem diferenças estatisticamente significativas nos escores do índice de placa, índice mandibular panorâmica e espessura da cortical mandibular entre o grupo controle e o grupo com hipotireoidismo. Por outro lado, ainda que não apresentasse diferenças estatisticamente significativas, foi observado um ligeiro

aumento do escore relativo ao índice de sangramento gengival, profundidade de sondagem e perda de inserção clínica do grupo de estudo quando comparado ao grupo controle. Esses resultados permitiram os autores concluir que pacientes com hipotireoidismo submetidos a terapia com tiroxina apresentam risco aumentado de destruição periodontal.

No estudo transversal publicado por Guedes-Pinto (1974) sobre os efeitos do hipotireoidismo no periodonto de ratos, o autor demonstrou que ao induzir o hipotireoidismo em 18 do total de 31 ratos participantes da pesquisa através da incorporação de 6-propil-2-thiouracil na alimentação deste grupo durante 30 dias, houve dissociação de fibras colágenas no periodonto após 82 dias da alimentação modificada. O autor concluiu em seu estudo que tais alterações se manifestam por meio de espaços entre as fibras colágenas periodontais, e que sofrem influência direta do tempo de exposição do indivíduo a substância causadora de hipotireoidismo, podendo chegar até dissociação de fibras colágenas próximas ao osso alveolar onde, através de estudo histoquímicos realizados pelo autor, foi possível encontrar um tecido mixóide presente nestes sítios.

Feitosa e colaboradores (2009) realizaram uma pesquisa com o objetivo de analisar histologicamente a relação entre os hormônios tireoidianos e a taxa de perda óssea periodontal e a qualidade do osso alveolar de suporte dentário. Os autores avaliaram 36 ratos distribuídos de modo randomizado em 3 grupos: saudável, ratos com hipotireoidismo e ratos com hipertireoidismo. Após a confirmação de alteração dos níveis séricos de T3 e T4 nos ratos estudados, foram implantadas ligaduras em torno de um dos primeiros molares inferiores dos ratos de modo a provocar uma periodontite experimental. Os parâmetros avaliados pelos autores foram a perda óssea relacionada à periodontite, a qualidade do osso alveolar de suporte do dente e o número de células positivas para marcadores de reabsorção óssea. Dessa forma, o estudo mostrou que ratos com hipotireoidismo apresentavam aumento significativo de perda óssea consequente da periodontite induzida por ligadura além de manifestar um aumento no número de células positivas para marcadores de reabsorção óssea na região da crista óssea alveolar. Em contrapartida, não foram verificadas alterações proeminentes relativas à qualidade do osso de suporte alveolar neste grupo de ratos. A partir disso, os autores concluíram que indivíduos que apresentam alterações hormonais de T3 e T4 podem apresentar perda óssea relacionada à periodontite devido ao aumento do número de células de reabsorção, enquanto que o osso alveolar de suporte não parece ser afetado do mesmo modo nessa situação.

Em contraste, os resultados de Ursomanno et al. (2021), num estudo envolvendo 635 pacientes que receberam ao todo 1480 implantes dentários, revelaram através da comparação

dos níveis ósseos radiográficos ao longo do tempo que aqueles indivíduos que possuíam hipotireoidismo apresentaram uma perda óssea perimplantar significativamente menor quando comparado ao grupo controle (indivíduos sem patologia associada a desordens hormonais). Ademais, foi evidenciado que tais resultados permaneciam constantes mesmo após a exclusão de pacientes fumantes, diabéticos e pacientes em uso de medicamentos esteroidais sistêmicos, em terapia de reposição hormonal ou que apresentasse doenças autoimunes como a tireoidite de Hashimoto. Os dados desse estudo permitiram aos autores concluir que a taxa de perda óssea perimplantar encontra-se diminuída em pacientes com hipotireoidismo.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A tireoidite de Hashimoto apresenta-se como uma doença autoimune endócrina caracterizada pela destruição gradual do tecido tireoidiano, resultando em consequências hormonais devido ao comprometimento do sistema endócrino (Aldulaijan et al., 2020; Rahangdale e Galgali, 2018).

O hipotireoidismo é um dos distúrbios mais comuns ligados a tireoidite de Hashimoto, e foi observado pela maioria dos autores que as alterações hormonais ligadas a essa condição têm mostrado associação com periodontites mais severas, apresentando maiores quantidades de citocinas pró-inflamatórias e, assim, maior grau de inflamação e comprometimento periodontal. Estes achados coincidem com o que foi apontado por Zahid, Wang e Cohen (2011) e por Morais, Resende e Pereira (2016) durante a revisão da literatura que apontaram também a participação de citocinas e outros mediadores inflamatórios durante o processo de lesão periodontal, com destaque para a TNF- α , IL-1 β .

A desordem do metabolismo ósseo sistêmico relatada na literatura tem se sustentado precisamente no comprometimento do parênquima tireoidiano pela TH, que resulta na hipossecreção dos hormônios T3 e T4 e, por conseguinte, dá origem as alterações no turnover ósseo em diversas regiões do corpo. Neste sentido, a deficiência na produção e excreção destes hormônios relatadas no estudo realizado por Feitosa e colaboradores (2009) também indicou perda óssea associada à periodontite, por compreender grandes quantidades de osteoclastos ativos nessa condição.

Foi visto ainda que os estudos de Scardina e Messina (2007) registraram associação entre mudanças nos capilares da região periodontal em pacientes com hipotireoidismo devido a expressão do fator VEGF, o que, por mais que necessite de investigações de maior solidez descritiva, pode apontar um envolvimento microvascular do periodonto em pacientes com tireoidite de Hashimoto associada a um quadro de hipotireoidismo.

Ainda que os resultados dos estudos transversais consultados não tenham discutido a presença e influência de ANCAS no comprometimento da saúde periodontal referidos por Patil, Patil e Gururaj (2011), o papel destes fatores no processo de destruição periodontal em doenças autoimunes como a TH não deve ser descartados devido a sua já relatada associação positiva em estudos anteriores, ressaltando a necessidade de pesquisas que objetivem investigar a relação direta dessa associação.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Por fim, a análise dos estudos descritivos e transversais utilizados na presente revisão de literatura, ainda que em quantidade limitada, permitiu reunir dados sobre a influência da tireoidite de Hashimoto e a saúde periodontal. Os resultados publicados pelos autores sugerem uma associação positiva entre os efeitos do hipotireoidismo causado pela tireoidite de Hashimoto e alterações periodontais, principalmente àquelas relacionadas a um estado de periodontite já instalada, cujo processo inflamatório se encontra exacerbado devido a influência metabólica do decréscimo de produção e secreção dos hormônios tri-iodotironina e tiroxina resultante do hipotireoidismo decorrente desta condição autoimune.

A compreensão do tema abordado na presente revisão de literatura é de fundamental importância tanto para o conhecimento geral sobre a tireoidite de Hashimoto quanto na sua aplicação odontológica ao abordar os efeitos e repercussões locais dessa doença autoimune na região periodontal. Destarte, é imprescindível maiores produções científicas futuras com abordagens mais amplas e precisas de modo a solidificar a associação entre as condições sistêmicas encontradas na tireoidite de Hashimoto e seu impacto sobre a integridade periodontal.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- AJJAN, R. A.; WEETMAN, A. P. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. **Hormone and Metabolic Research**, v. 47, n. 10, p. 702–710, 2015.
- ALDULAIJAN, H. A. et al. Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoping review. **Clinical and Experimental Dental Research**, v. 6, n. 1, p. 147–157, 2020.
- BHANKHAR, R. R. et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy on thyroid stimulating hormone in hypothyroid patients with periodontal diseases. **Indian Journal of Dental Research**, v. 28, n. 1, p. 16–21, 2017.
- CATUREGLI, P.; DE REMIGIS, A.; ROSE, N. R. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 4–5, p. 391–397, 2014.
- FEITOSA, D. S. et al. The influence of thyroid hormones on periodontitis-related bone loss and tooth-supporting alveolar bone: A histological study in rats. **Journal of Periodontal Research**, v. 44, n. 4, p. 472–478, 2009.
- GUEDES-PINTO, A. C. Effect of Hypothyroidism Obtained Experimentally in the Periodontium of Rat. **Journal of Periodontology**, v. 45, n. 4, p. 217–221, 1974.
- MORAIS, A.; RESENDE, M.; PEREIRA, J. Tireoidite de hashimoto e doença periodontal: Uma revisão narrativa. **Acta Medica Portuguesa**, v. 29, n. 10, p. 651–657, 2016.
- PATIL, B. S.; PATIL, S.; GURURAJ, T. R. Probable autoimmune causal relationship between periodontitis and Hashimotos thyroiditis: A systemic review. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 14, n. 3, p. 253–261, 2011.
- RADETTI, G. Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. **Endocrine Development**, v. 26, p. 158–170, 2014.
- RAHANGDALE, S. I.; GALGALI, S. R. Periodontal status of hypothyroid patients on thyroxine replacement therapy: A comparative cross-sectional study. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 22, v. 6, p. 535-540, 2018.
- SCARDINA, G. A.; MESSINA, P. Modifications of interdental papilla microcirculation: A possible cause of periodontal disease in Hashimoto's thyroiditis? **Annals of Anatomy**, v. 190, n. 3, p. 258–263, 2008.
- SHCHERBA, V. et al. Does thyroid dysfunction influence inflammatory mediators in experimental periodontitis? **Endocrine Regulations**, v. 55, n. 3, p. 131–141, 2021.
- URSOMANNO, B. L. et al. The Effect of Hypothyroidism on Bone Loss at Dental Implants. **Journal of Oral Implantology**, v. 47, v. 2, p. 131-134, 2021.
-

ZAHID, T. N.; WANG, B. Y.; COHEN, R. The Effects of Thyroid Hormone Abnormalities on Periodontal Disease Status. **Journal of the International Academy of Periodontology**, v. 13, n. 3, p. 80-85, 2011.
