

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
AMANDA FRANCO DE SOUZA

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM ADULTOS COM TIREOIDITE
DE HASHIMOTO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

CAMPO GRANDE (MS)
2024

AMANDA FRANCO DE SOUZA

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM ADULTOS COM TIREOIDITE
DE HASHIMOTO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para o Curso de Nutrição, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição (FACFAN), da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), como requisito parcial para a obtenção do título de Graduação em Nutrição.

Orientadora: Bruna Paola Murino Rafacho.

CAMPO GRANDE (MS)
2024

RESUMO

Objetivo: Investigar o efeito da suplementação de vitamina D em adultos com Tireoidite de Hashimoto (TH). **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura integrativa. Foram selecionados artigos nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), de janeiro de 2016 a agosto de 2024, por meio do uso de descritores definidos. **Resultados:** Dos artigos encontrados, 7 foram incluídos por atenderem aos critérios definidos. Observou-se diferenças metodológicas relevantes entre os estudos, fator que limitou a comparação. Verificou-se que, na maioria dos estudos, a suplementação de vitamina D em indivíduos adultos com TH resultou na redução do hormônio tireoestimulante (TSH) e do anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO). **Conclusão:** Embora pareça eficaz para reduzir os hormônios e anticorpos relacionados à TH, não há evidências científicas suficientes que apoiam a suplementação de vitamina D em pacientes com a doença, visto que os estudos são escassos e falta consenso sobre o regime de suplementação no que diz respeito à dose, esquema de administração e duração do tratamento. Ademais, o mecanismo de modulação do micronutriente no sistema imune não está totalmente compreendido, evidenciando necessidade de mais estudos sobre o tema.

Palavras-chave: Vitamina D; Doença de Hashimoto; Tireoidite; Hormônios Tireóideos; Suplemento nutricional.

INTRODUÇÃO

A Tireoidite de Hashimoto (TH) é uma doença autoimune da tireoide, caracterizada pelo aumento do volume da glândula, infiltração de linfócitos e presença de anticorpos específicos para antígenos tireoidianos, sendo que a tireoglobulina (Tg) e a tireoperoxidase (TPO) são os principais. A doença configura-se como principal causa de hipotireoidismo primário e teve sua incidência aumentada nas últimas três décadas, com 0,3-1,5 casos por 1000 pessoas, sendo que mais de 10% das mulheres apresentam anticorpos positivos e cerca de 2% expressam manifestações clínicas, ao passo que os homens apresentam um décimo dessa prevalência. Os motivos da maior incidência da doença no gênero feminino são desconhecidos, bem como os mecanismos patogênicos exatos, embora sabe-se que a TH está relacionada a fatores genéticos, ambientais e efeitos epigenéticos [1].

Revisões sistemáticas recentes, meta-análises e meta-regressões de estudos observacionais constataram que os níveis séricos da vitamina D eram significativamente menores em indivíduos com a doença autoimune em comparação com pessoas saudáveis, e inversamente correlacionados com os anticorpos antitireoidianos, evidenciando a relação e sugerindo o envolvimento da vitamina D na patogênese da TH [2].

Uma quantidade numerosa de estudos tem evidenciado associações consistentes entre o baixo nível sérico de vitamina D e uma diversidade de doenças musculoesqueléticas, metabólicas, cardiovasculares, malignas, autoimunes e infecciosas. Embora uma ligação causal entre as concentrações dessa vitamina e os distúrbios mencionados não tenha sido determinada de forma clara, essa correlação levou à suplementação de vitamina D generalizada na população, com aumento dos testes laboratoriais para níveis de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). A relação benefício-risco e custo-eficácia do aumento na ingestão do nutriente ainda não é esclarecida e tem sido questionada, principalmente porque a utilização da vitamina para prevenção de doenças mantém-se incerta [3].

As ações dos metabólitos da vitamina D são mediadas pelo receptor de vitamina D (VDR), expresso em grande parte dos tecidos. Foi constatado que o VDR possui a capacidade de regular a diferenciação celular, bem como a expressão gênica alvo em diversos tipos de células, englobando as do sistema imune. Desta maneira, os efeitos da vitamina D neste sistema estão relacionados à ativação local de 25(OH)D para 1,25-hidroxivitamina D e indução da expressão do VDR. Por conseguinte, o nível ótimo para a prevenção de doenças depende dos resultados clínicos avaliados e da variação do período necessário da exposição ao nutriente conforme a fisiopatologia subjacente [3].

Neste sentido, considerando a ação imunomoduladora do nutriente em questão, o objetivo desta revisão foi investigar as evidências científicas do efeito da suplementação de vitamina D em indivíduos com TH, bem como a relação com os níveis de hormônios tireoidianos e anticorpos associados à doença.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura integrativa. Este tipo de pesquisa possibilita determinar o conhecimento atual acerca de uma temática específica, visto que é conduzida com o intuito de identificar, analisar e sintetizar as evidências disponíveis, pautando-se no saber científico. Dessa forma, permite incorporar a aplicabilidade de resultados de estudos pertinentes na prática. Para a construção desta revisão foram aplicadas as seguintes etapas: elaboração da pergunta norteadora; busca ou amostragem na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados; e apresentação da revisão integrativa [4].

A questão norteadora da pesquisa é: qual o efeito da suplementação de vitamina D em indivíduos adultos com Tireoidite de Hashimoto (TH)? A busca na literatura foi realizada por meio da pesquisa de artigos publicados nas bases de dados eletrônicas *National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). A seleção dos artigos foi baseada nos critérios de inclusão: artigos originais completos/ensaios clínicos, publicados no período de janeiro de 2016 a agosto de 2024, nos idiomas inglês e português, com título abordando o tema.

Foram excluídos os trabalhos que não avaliaram os desfechos de interesse ou publicados como apresentações orais, *banners*, pôsteres, resumos simples e expandidos, meta-análises, artigos de revisões (narrativas, integrativas e sistemáticas), monografias, dissertações, teses e outros não publicados no formato de artigo científico.

Para a escolha dos artigos foi utilizada a estratégia PICO, acrônimo para População/paciente, Intervenção, Comparação/controle e “*Outcomes*” (desfecho). Estes componentes configuram-se como elementos fundamentais da questão de pesquisa e da construção da pergunta para a busca bibliográfica de evidências. A investigação foi esquematizada em três etapas: seleção dos termos de busca, utilização de operadores booleanos e combinação dos componentes da estratégia [5]. No que diz respeito à população, foram incluídos indivíduos adultos do sexo masculino e feminino. A intervenção consistiu na suplementação de vitamina D e a comparação compreendeu a análise das variáveis no início e

no final do estudo (antes e após a intervenção). O desfecho de interesse foram as alterações nos níveis séricos de hormônios e anticorpos relacionados à TH.

Foram utilizados os seguintes descritores e termos combinados: (“*Hashimoto*” or “*Hashimoto's thyroiditis*” or “*Hashimoto thyroiditis*” or “*Hashimoto’s disease*” or “*Hashimoto disease*” or “*Autoimmune thyroiditis*” or “*Hashimoto’s autoimmune thyroiditis*” or “*Hashimoto autoimmune thyroiditis*” or “*Hashimoto struma*” or “*Hashimoto’s syndrome*” or “*Chronic lymphocytic thyroiditis*” or “*Thyroid autoimmunity*”) and (“*vitamin D*” or “*Ergocalciferols*” or “*Cholecalciferol*” or “*Hydroxycholecalciferols*” or “*25-hydroxyvitamin D3*” or “*Dihyrotachysterol*”) and (“*randomized controlled trial*” or “*clinical study*” or “*clinical trial*” or “*controlled clinical trial*” or “*randomized*” or “*randomly*” or “*controlled trial*” or “*prospective study*”).

Optou-se por não utilizar os filtros de busca disponíveis localizados na barra lateral das bases de dados para aplicar os critérios de inclusão com o intuito de minimizar vieses de busca. Portanto, os critérios de exclusão foram aplicados manualmente, de forma específica, observando primeiramente o título e resumo do artigo, e posteriormente o texto completo, com a finalidade de identificar informações e componentes não pertinentes para o estudo em questão. As etapas seguidas para a seleção dos artigos estão descritas na Figura 1.

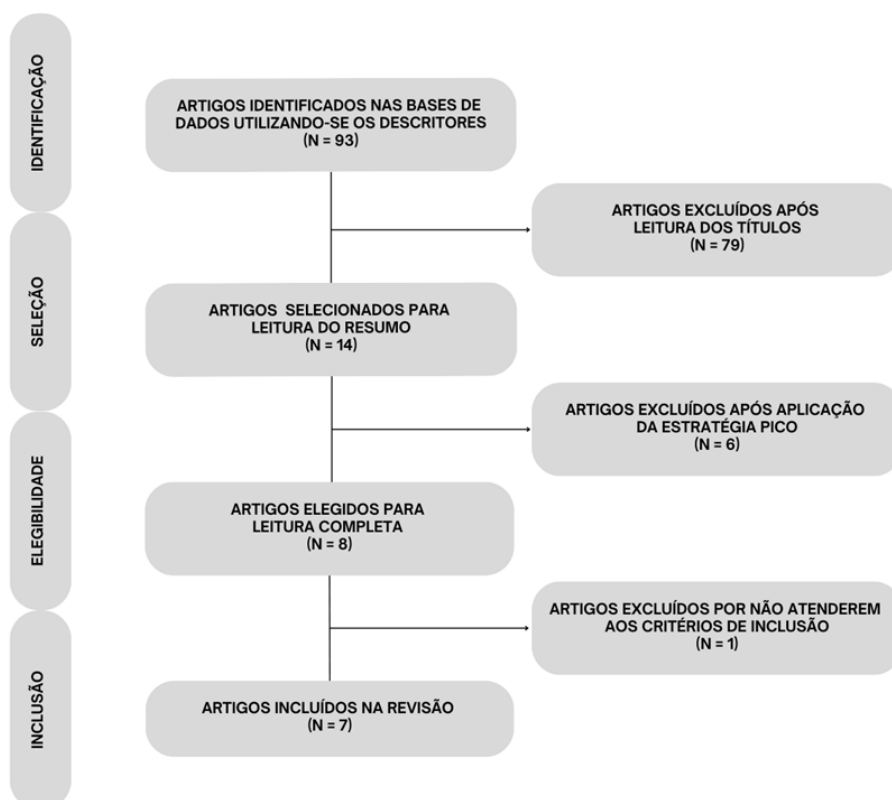


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos incluídos neste estudo

Dos artigos filtrados foram compiladas as informações relevantes para esta revisão: autor, ano de publicação, características da amostra submetida ao protocolo do estudo, duração da pesquisa, principais resultados encontrados/se houve alteração nos hormônios e anticorpos relativos à TH.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foram encontrados 91 artigos no PubMed e 2 artigos no SciELO (Figura 1). Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram analisados 7 artigos, de acordo com as informações da Tabela 1.

Tabela 1 Estudos selecionados que avaliaram alterações nos níveis séricos de hormônios e anticorpos relacionados à TH após suplementação de vitamina D

Autor e data	Amostra submetida	Grupo suplementado	Grupo controle	Duração do estudo	Uso de LT4	Resultados obtidos estudo
Chahardoli <i>et al.</i> (2019) [6]	40 mulheres com diagnóstico de TH; idade entre 18 e 48 anos; com níveis elevados de anti-TPO (≥ 38 UI/ml); 50% possuía deficiência de vit. D e 75% eram insuficientes	Colecalciferol 50.000 UI/semana	Óleo de parafina (placebo)	3 meses	Sim	Grupo suplementado: ↑ Vit. D ↑ cálcio ↓ TSH ↓ anti-Tg Grupo placebo: ↓ T4
Bhakat <i>et al.</i> (2023) [7]	97 indivíduos (feminino e masculino) diagnosticados recentemente com TH; idade > 18 anos; com deficiência de vit. D	Colecalciferol 60.000 UI/semana	Cápsula gelatinosa (placebo)	2 meses	Dose empírica relatada (sem especificar)	Grupo suplementado: ↓ TSH ↓ anti-TPO
Jiang <i>et al.</i> (2023) [8]	179 participantes diagnosticados recentemente com TH; idade entre 12 e 75 anos; com níveis elevados de anti-TPO e/ou anti-Tg e níveis normais de TSH, T3 e T4 (ou aumentados menos de 10mmol/L)	Grupo 1: vit. D 800 UI/dia Grupo 2: vit. D 800 UI/dia + LT4 25 a 50ug/dia	Controle	6 meses	Apenas em um grupo suplementado (grupo 2)	Grupo 1: ↑ Vit. D ↑ T4 ↓ TSH ↓ anti-Tg ↓ anti-TPO Grupo 2: ↑ Vit. D ↑ T4 ↑ T3 ↓ TSH ↓ anti-Tg ↓ anti-TPO Grupo controle: ↑ anti-Tg ↑ anti-TPO ↓ T3 ↓ T4

Krysiak, Szkróbka e Okopién (2017) [9]	34 mulheres com diagnóstico de TH; idade entre 20 e 50 anos; tratadas com LT4; com anti-TPO > 100U/ml e níveis de vit. D > 30ng/ml	Colecalciferol, 2.000 UI/dia + LT4; Cada grupo de tratamento foi dividido em dois subgrupos: indivíduos com função tireóidea normal e com hipotireoidismo subclínico	Apenas recebeu LT4	6 meses	Sim	Grupo suplementado: ↑ Vit. D ↓ anti-TPO (efeito foi mais forte nas mulheres com hipotireoidismo subclínico do que nas mulheres com função tireóidea normal) ↓ anti-Tg (observado apenas em mulheres com hipotireoidismo subclínico)
Anaraki <i>et al.</i> (2017) [10]	56 participantes com diagnóstico de TH; eutireoideos tratados com LT4 ou com hipotireoidismo subclínico (TSH < 15 um/L); incluídos indivíduos com vit. D < 20ng/ml.	Vitamina D, 50.000 UI/semana	Placebo	3 meses	Sim	Grupo suplementado: ↑ Vit. D ↓ PTH
Simsek <i>et al.</i> (2016) [11]	82 participantes; com diagnóstico de TH e/ou Doença de Graves; com deficiência de vit. D	Vitamina D, 1.000 UI/dia	Controle	1 mês	Uso iniciado caso apresentassem sintomas	Grupo suplementado: ↑ Vit. D ↓ anti-TPO ↓ anti-Tg
Mazokopakis <i>et al.</i> (2015) [12]	218 pacientes (180 mulheres e 38 homens) com diagnóstico de TH; eutireoideos, com ou sem medicação; sendo 85,3% a prevalência total de deficiência de vit. D	Vitamina D, 1.200 a 4.000 UI/dia	Ausente	4 meses	Sim, 90% dos pacientes	Grupo suplementado: ↑ Vit. D ↓ anti-TPO

Legenda:

Vit. D: Vitamina D

LT4: Levotiroxina

anti-TPO: anticorpo anti-tireoperoxidase

anti-Tg: anticorpo anti-tireoglobulina

TSH: hormônio tireoestimulante

T3: tri-iodotironina

T4: tiroxina

PTH: paratormônio

Valores para deficiência, insuficiência e suficiência [20]:

Deficiência: valores menores ou iguais a 20 ng/mL (50 nmol/L)

Insuficiência: valores entre 21 ng/mL a 29 ng/mL (52,5-72,5 nmol/L)

Suficiência: valores maiores ou iguais a 30 ng/mL (75 nmol/L)

Conforme evidenciado, as diferenças metodológicas observadas no que diz respeito à intervenção/suplementação, dose, duração do tratamento e critérios de inclusão no geral limitaram as comparações. Os principais achados e conclusões são apresentados a seguir.

Efeitos da suplementação de vitamina D nos hormônios e anticorpos antitireoidianos

Dos resultados encontrados, todos os artigos evidenciaram aumento do nível sérico de vitamina D após a intervenção, como esperado, com exceção de um estudo [7] que apresentou ausência de mensuração do micronutriente após a intervenção devido a restrições econômicas. Dos sete artigos incluídos na revisão, apenas três [6, 8, 9] mensuraram tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4), hormônio tireoestimulante (TSH) e anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) e anti-tireoglobulina (anti-Tg) antes e após a intervenção. Dois [11, 12] avaliaram anti-TPO, anti-Tg, TSH e T4; um [7] determinou anti-TPO, TSH e T4; e um [10] avaliou anti-TPO, anti-Tg e TSH. Deste modo, todos os artigos analisaram anti-TPO e TSH; seis [6, 8, 9, 10, 11, 12] avaliaram anti-Tg; seis [6, 7, 8, 9, 11, 12] avaliaram T4, e três [6, 8, 9] avaliaram T3.

Chahardoli *et al.* [6] constataram, após a intervenção, um aumento significativo nos níveis séricos de 25(OH)D e cálcio, e uma redução também significativa nos níveis de TSH e anticorpo anti-Tg (28,2%) no grupo suplementado com vitamina D, em comparação com a linha de base. Ao mesmo tempo, a suplementação não afetou os níveis de T3 e T4. As diferenças significativas foram observadas no grupo suplementado em comparação com a linha de base, ou seja, antes e após a intervenção. Contudo, comparando o grupo suplementado com o grupo placebo, não foram constatadas diferenças significativas.

A pesquisa conduzida por Bhakat *et al.* [7] apontou uma correlação negativa estatisticamente significativa entre a vitamina D sérica e o TSH ($r = -0,30$; $p = 0,003$) e a vitamina D sérica e o anti-TPO ($r = -0,775$; $p = 0,0001$). A redução do nível de anticorpos anti-TPO no grupo suplementado com colecalciferol e no grupo placebo foi de 30,5% e 16,5% respectivamente, sendo ambas significativas, porém de maior magnitude no grupo que recebeu o micronutriente. O estudo concluiu que a suplementação de vitamina D pode exercer efeito positivo na função e autoimunidade da tireoide.

No estudo realizado por Jiang *et al.* [8], no grupo controle, os níveis de T3 ($p = 0,02$) e T4 ($p = 0,027$) foram reduzidos e os níveis de anti-TPO ($p < 0,0001$) e anti-Tg ($p = 0,0173$) foram significativamente aumentados, ao passo que TSH ($p = 0,1764$) e vitamina D ($p = 0,095$) foram semelhantes. No grupo tratado apenas com vitamina D, ocorreu elevação significativa de T4 ($p = 0,0157$), mas os níveis de TSH ($p < 0,0001$), anti-TPO ($p < 0,0001$) e anti-Tg ($p = 0,001$) foram diminuídos, enquanto nenhuma alteração foi constatada em T3 ($p = 0,7707$). Já

no grupo tratado com vitamina D e Levotiroxina (LT4), foi observado aumento significativo dos níveis de T3 ($p = 0,0152$) e T4 ($p = <0,0001$), acompanhados por redução de TSH ($p < 0,0001$), anti-TPO ($p < 0,0001$) e anti-Tg ($p = 0,004$).

Krysiak, Szkróbka e Okopién [9] evidenciaram aumento dos níveis de vitamina D no grupo suplementado, como esperado, e redução de anti-TPO e anti-Tg, não afetando TSH, T3 e T4. O efeito redutor sobre o anti-TPO foi significativo nas participantes que apresentavam hipotireoidismo subclínico, enquanto as que possuíam função tireóidea normal não obtiveram resultado significativo, apesar de apresentarem efeito. Já o impacto sobre o anti-Tg foi constatado apenas em mulheres com hipotireoidismo subclínico e a diferença entre este grupo e o grupo com função tireóidea normal revelou-se estatisticamente significativa. No início do estudo foram evidenciadas correlações inversas entre os níveis de 25(OH)D e o anti-TPO ($r = -0,37$, $p < 0,01$), e anti-Tg ($r = -0,26$, $p < 0,05$). As modificações induzidas pelo grupo suplementado com vitamina D apresentaram correlação positiva em anti-TPO ($r = 0,35$, $p < 0,01$) e anti-Tg ($r = 0,25$, $p < 0,05$), além do nível de TSH ($r = 0,31$, $p < 0,05$).

Anaraki *et al.* [10], fazendo uma comparação intra-grupo, evidenciaram aumento de 25(OH)D ($p = 0,001$) e redução de PTH ($p = 0,001$) significativos no grupo tratado com vitamina D, mas não de TSH, anti-TPO e outras variáveis ($p > 0,05$). Assim, os resultados apontaram que a vitamina D não exerceu efeito significativo na função da tireoide e na autoimunidade da população avaliada.

O estudo efetuado por Simsek *et al.* [11] constatou elevação significativa do nível sérico de vitamina D no grupo suplementado ($p = 0,001$) e redução também significativa nos níveis de anti-TPO ($p = 0,02$) e anti-Tg ($p = 0,03$). No grupo controle, não houve alterações relevantes nos níveis de vitamina D, anti-TPO e anti-Tg. A administração de LT4 foi iniciada caso os participantes apresentassem sintomas de hipotireoidismo (seja manifesto ou subclínico), bem como níveis de TSH acima da referência de normalidade.

Mazokopakis *et al.* [12] realizaram ensaio clínico com ausência de grupo controle, sendo as comparações feitas nos níveis séricos aferidos antes e após a administração de vitamina D nos pacientes incluídos. Os resultados apontaram uma correlação negativa considerável somente entre os níveis séricos de vitamina D e anti-TPO ($r = -0,43$; $p < 0,00001$), evidenciando a alta tendência do anticorpo em níveis mais baixos da vitamina. Comparando os indivíduos com deficiência de vitamina D ($n = 186$) e os com níveis considerados suficientes ($n = 32$), os autores constataram níveis de anti-TPO significativamente mais altos no grupo deficiente. Não foram observadas correlações entre os níveis de vitamina D e índice de massa corporal (IMC), anti-TG, TSH e T4, bem como diferenças significativas dessas variáveis entre

indivíduos com deficiência e suficientes. A intervenção resultou em aumento relevante nos níveis de vitamina D (213%, $p < 0,0001$) e redução significativa nos níveis de anti-TPO (-20,3%, $p < 0,0001$).

Altos níveis de anticorpos antitireoidianos são encontrados no soro de indivíduos com TH, sendo que o anti-TPO está presente em 90% a 95% dos pacientes e anti-Tg em 70% a 80%. Neste sentido, a dosagem sérica destes anticorpos auxilia na determinação da natureza autoimune da disfunção tireoidiana, devendo ser associadas as dosagens do TSH e T4 livre. Entretanto, não há indicação de monitorização dos níveis de anti-TPO e anti-Tg ao longo do tratamento do hipotireoidismo [13].

Devido à associação entre os anticorpos citados e a manifestação da doença, todos os artigos analisados mensuraram anti-TPO antes e após a suplementação de vitamina D. No que diz respeito a ação da vitamina D sobre este parâmetro, dos sete estudos, cinco [7, 8, 9, 11, 12] resultaram em redução de anti-TPO, o que remete a diminuição da inflamação causada pela atuação do anticorpo após a suplementação de vitamina D, sugerindo a ação imunomoduladora vinculada à vitamina.

Com o propósito de verificar a ação mencionada, alguns estudos trouxeram a correlação entre a vitamina D e as variáveis de interesse. Por estarem relacionados, a intervenção (ação) é explicada pelos efeitos constatados. Entretanto, não houve consenso no momento de verificar as correlações, tendo em vista as constatações identificadas antes e após a intervenção. Ressalta-se que apenas a correlação não é suficiente para verificar o efeito, mas é uma estratégia útil nas pesquisas de intervenção.

Quatro artigos [7, 8, 9, 12] constataram correlação negativa significativa entre a vitamina D e o anti-TPO, evidenciando a queda do hormônio estimulante na presença de níveis mais elevados de vitamina D possibilitados pela suplementação. Em dois deles, essa descoberta foi verificada nos níveis mensurados antes da intervenção, ou seja, níveis elevados de anti-TPO na existência de níveis mais baixos da vitamina.

No que concerne ao anti-Tg, quatro estudos [6, 8, 9, 11] relataram redução nesta variável, sendo que no estudo de Krysiak, Szkróbka e Okopién [9] a diminuição ocorreu somente em mulheres com hipotireoidismo subclínico, ou seja, com a doença não manifesta. Contrariamente, identificou-se aumento deste anticorpo no grupo placebo do ensaio clínico de Jiang *et al.* [8]. Também foram encontradas correlações negativas significativas entre a vitamina D e o anti-Tg em dois estudos [8, 9], denotando o efeito imunomodulador causado pelo micronutriente. Contudo, apenas no estudo de Jiang *et al.* [8] essa correlação foi constatada após a suplementação.

Dos cinco artigos que analisaram redução no anti-TPO, hormônio mais específico no diagnóstico da doença, dois ensaios [7, 8] obtiveram uma diminuição de TSH concomitante. A dosagem do TSH sérico é o melhor teste para rastrear hipotireoidismo primário em todas as faixas etárias [13]. De acordo com a *American Thyroid Association* [14] e a Sociedade Latino-Americana de Tireoide [15], o TSH configura-se como um biomarcador não apenas para confirmação do diagnóstico, mas também para constatar a magnitude da doença primária da tireoide devido à relação log-linear inversa entre as concentrações de TSH e T4 livre, o que estabelece que pequenas reduções na concentração de T4 estão relacionadas à elevação exponencial de TSH.

Assim como o anti-TPO, todos os artigos incluídos nesta revisão mensuraram os níveis de TSH, sendo os dois parâmetros os únicos avaliados de forma unânime. Levando estes aspectos em consideração, somente três dos sete estudos obtiveram efeito no nível de TSH. Os resultados apresentados por estes três ensaios [6, 7, 8] evidenciam uma redução no nível sérico do hormônio estimulante. Destes, é possível constatar a relação inversa do TSH com T4 apenas no estudo de Jiang *et al.* [8], em que verificou-se aumento das concentrações de T4 após a suplementação de vitamina D em ambos os grupos de intervenção. Os estudos de Bhakat *et al.* [7] e Jiang *et al.* [8] identificaram correlação negativa significativa entre o nível sérico de vitamina D e o TSH, evidenciando a queda do hormônio estimulante em níveis mais altos do micronutriente, refletindo nos resultados encontrados e indicando o potencial efeito da vitamina.

No que diz respeito aos hormônios tireoidianos, ainda que não sejam necessários para o diagnóstico do hipotireoidismo primário, as mensurações de T4 (em situações específicas também T3) são acrescidas de forma frequente quando os valores de TSH estão fora do intervalo de referência, visto que permitem a classificação da doença em manifesta ou subclínica, além de possibilitar a direção para as opções terapêuticas apropriadas. Contudo, como a concentração de T3 pode ser mantida dentro do intervalo de referência no hipotireoidismo, sua mensuração em pacientes com suspeita da doença ou com TSH elevado possui valor clínico limitado [14], fator que explica a ausência da mensuração do hormônio citado na maioria dos estudos encontrados, bem como a presença de efeito nulo após a intervenção nos artigos que avaliaram a variável.

Apenas o estudo de Jiang *et al.* [8] obteve alteração na variável, com aumento de T3 no grupo tratado com LT4 e vitamina D. Apesar do grupo suplementado com LT4 no estudo citado apresentar aumento do T4, o grupo sem o uso de LT4 também evidenciou o mesmo resultado, o que parece ser explicado pelo efeito fisiológico relacionado à redução do TSH, tendo em

vista que os autores, até o momento, não estabelecem a relação direta ou hipótese para a ação da vitamina D em T4.

Quanto ao status de T4, dos seis estudos que fizeram a medição do nível desse hormônio, foram observadas reduções nos grupos placebos de dois ensaios clínicos [6, 8], enquanto houve aumento desta variável em ambos os grupos tratados (com vitamina D e com vitamina D + LT4) em um estudo [8]. Na pesquisa de Bhakat *et al.* [7], T4 não foi medido após a finalização da intervenção, apenas na linha de base. Como os autores relatam uma dose empírica utilizada, sem especificar de que forma isso foi realizado e em qual dose, não é possível estabelecer se a redução de TSH neste estudo é consequência da suplementação ou do efeito do uso de LT4.

O intuito da reposição hormonal com LT4 no hipotireoidismo primário é alcançar o estado de eutireoidismo e corrigir os níveis de TSH e hormônios relacionados à tireoide. O eutireoidismo ocorre quando os índices de ação do hormônio tireoidiano encontram-se normalizados e os sinais e sintomas clínicos envolvidos regridem ou se fazem ausentes. Devido à falta de especificidade destes sinais e sintomas do hipotireoidismo, e principalmente à progressão gradual do estado patológico na TH, a avaliação da adequada terapia de reposição em um aspecto puramente clínico é dificultada [16].

Neste sentido, nos seis estudos em que foram incluídos indivíduos que tomam a medicação ou em que a LT4 foi administrada [6, 7, 8, 9, 10, 12], não é possível determinar até que ponto os resultados encontrados após a suplementação de vitamina D possuem influência do mecanismo de ação do medicamento, ou seja, se há potencialização do efeito ou se a vitamina D exerce êxito de forma isolada. Para distinguir esse comportamento, seria necessária a realização da suplementação comparando pacientes que realizam o tratamento hormonal com indivíduos que não fazem uso da medicação. Contudo, estes estudos podem não ser viáveis por envolver questões éticas em torno do risco ao paciente na ausência do tratamento eficaz/efetivo para a doença. No estudo de Chahardoli *et al.* [6], identificou-se uma correlação negativa significativa entre LT4 e anti-TPO e LT4 e anti-Tg, o que corrobora para a interferência mencionada anteriormente. Somente o ensaio clínico de Simsek *et al.* [11] não possuía participantes com uso da medicação, embora tenha relatado o início de sua utilização caso os indivíduos apresentassem sintomas de hipotireoidismo.

Todos os estudos, com exceção de um [10] que não apoia a hipótese, concluem que a suplementação de vitamina D pode ser útil na redução da autoimunidade, melhorando a função da tireoide ao diminuir o nível de anticorpos antitireoidianos.

Mecanismos da vitamina D envolvidos na regulação do sistema imunológico

Além de suas funções principais já conhecidas, a vitamina D também se destaca por características imunomoduladoras sobre macrófagos, células dendríticas e linfócitos T e B devido à presença do VDR existente no núcleo celular, e da enzima 1-alfa-hidroxilase fixada em sua superfície. Este micronutriente possui a capacidade de inibir a ativação de células T, a produção de células dendríticas, células T helper 1 (Th1), interferon gama (INF) e interleucina 2 (IL-2), bem como impedir a proliferação, e induzir a apoptose de células B. Neste sentido, estudos sugerem a condução de um efeito protetor em doenças autoimunes [17].

Na deficiência de calcitriol, ocorre maior expressão de antígeno leucocitário humano (HLA-DR) de classe II nos tireócitos, multiplicação de linfócitos, secreção de citocinas inflamatórias, maturação de células dendríticas e maior expressão do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MCH-II). Desse modo, como resultado, há aumento da proliferação de células B, com maior produção de anticorpos, favorecendo o dano celular. A reação autoimune é desencadeada no momento em que os tireócitos expressam o HLA-DR de classe II, em um sistema impulsionado pela produção de células Th1 e citocinas inflamatórias, principalmente IFN- γ , que podem ser inibidos pelo calcitriol [17, 18].

De acordo com a Declaração de consenso sobre avaliação e suplementação do estado da vitamina D, o estudo *The VITamin D and Omega-3 Trial* (VITAL) identificou que a suplementação da vitamina diminuiu o risco de doenças autoimunes, contudo, os estudos de intervenção realizados até o momento são escassos e não possibilitam a elucidação acerca da associação entre as doenças autoimunes e a vitamina D, apesar de parecerem promissores [19].

Assim sendo, estes achados atuais sugerem que o efeito da suplementação do micronutriente em questão para a diminuição dos anticorpos tireoidianos pode estar associado a regulação da função imunológica. Neste sentido, ao analisar os efeitos da suplementação de vitamina D em indivíduos com TH, uma doença autoimune, os resultados constatados pelos estudos incluídos nesta revisão corroboram, em partes, para esta hipótese. Contudo, as descobertas analisadas requerem cautela na interpretação.

Isto ocorre devido à heterogeneidade do tipo de amostra submetido à intervenção, o status de vitamina D dos participantes, o tipo de vitamina D, bem como a dose administrada e a duração do tratamento averiguadas nos estudos analisados. A falta de padronização e rigor metodológico limitam as comparações e não se deixam expandir/generalizar para a prática de suplementação em indivíduos com a doença de forma geral, visto que os resultados e investigações são incipientes.

Limitações e vieses

Ainda que a maior parte dos estudos apontem potencial benefício da suplementação como discutido acima, de forma geral, todos os estudos abrangeram uma pequena dimensão da amostra submetida à intervenção, com curta duração do período de acompanhamento/intervenção. O estudo de Chahardoli *et al.* [6] relatou ter controlado alguns potenciais fatores de confusão, como a exposição solar (com impacto na síntese de vitamina D) e a dieta dos participantes envolvidos. Apesar de não avaliar a exposição ao sol, Bhakat *et al.* [7] relataram ter solicitado aos participantes que mantivessem sua dieta habitual durante todo o período de estudo. Jiang *et al.* [8] e Anaraki *et al.* [10] não fazem menção à avaliação da dieta e da exposição à luz solar. Krysiak, Szkróbka e Okopién [9] apenas descrevem que a estação do ano configurou-se como um potencial fator de confusão.

O estudo de Simsek *et al.* [11] declarou que houve a orientação para os indivíduos apenas do grupo placebo monitorar dieta e se expor ao sol. Contudo, não há como identificar em que sentido os autores propõem o monitoramento, visto que não houve uma explicação mais clara sobre o controle dessa variável. Mazokopakis *et al.* [12] apesar de não mencionar o aspecto alimentar, relatam a inclusão de indivíduos que trabalhavam em longa exposição solar, ressaltando que a correlação inversa encontrada entre o nível sérico de vitamina D e anti-TPO não esclarece se essa associação é resultado do processo da doença autoimune ou parte de sua causa.

A vitamina D não é considerada uma vitamina verdadeira (determinada como um nutriente que não pode ser sintetizado de forma endógena), visto que sua ingestão não é necessária para indivíduos que possuem uma adequada exposição à luz solar. Contudo, a variação sazonal na disponibilidade de raios ultravioletas B (UVB) e a redução da exposição solar relacionada a roupas e tempo restrito ao ar livre trazem como consequência uma população no geral cada vez mais dependente do consumo oral de vitamina D em fontes naturais, além de alimentos fortificados com o nutriente e suplementos [3].

As discrepâncias observadas com relação ao status do nível sérico de vitamina D também constituem-se como limitações identificadas nos estudos. Foram constatadas a inclusão concomitante de pacientes com deficiência de vitamina D e com níveis normais do micronutriente, entretanto, questiona-se a necessidade de suplementação em indivíduos que não apresentam deficiência.

As diretrizes emitidas acerca da vitamina D recomendam que os níveis ideais de 25(OH)D estejam no intervalo de 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L). Entretanto, os níveis ótimos continuam em debate por motivos distintos. A falta de padronização do ensaio auxilia na

persistência do problema, e por esta razão, a Endocrine Society identificou a necessidade de revisão das diretrizes de 2011 até então em vigência. As discrepâncias nos níveis séricos ideais sugeridos de 25(OH)D deriva de diversos aspectos. Torna-se fundamental elucidar o que entende-se por nível ideal, isto é, para quem e para quê, visto que devem ser considerados o perfil clínico de cada paciente, bem como os resultados de interesse. Na população em geral, estes níveis de vitamina D variam de forma considerável a depender de aspectos distintos que incluem desde a estação, latitude, pigmentação da pele até fatores culturais que induzem a diminuição da exposição solar, além do IMC, sexo, idade, nível de exercício físico, fortificação alimentar com vitamina D ou ainda a utilização de suplementos. Efeitos relevantes também podem ser gerados por meio de fatores genéticos como polimorfismos [19].

Para análise da deficiência de vitamina D, os estudos utilizavam como referência os valores adotados pela *Endocrine Society* [20], a qual definia como deficiência, insuficiência e suficiência de vitamina D, respectivamente, valores menores ou iguais a 20 ng/mL (50 nmol/L); entre 21 ng/mL a 29 ng/mL (52,5–72,5 nmol/L) e iguais ou maiores do que 30 ng/mL (75 nmol/L). Entretanto, a diretriz de 2011 foi revisada e substituída pela publicada em 2024.

Em nova diretriz em vigência, a *Endocrine Society* [3] não endossa mais o nível alvo de 25(OH)D definido em 30ng/mL (75 nmol/L) como sugerido anteriormente, bem como não apoia mais níveis específicos para determinar suficiência, insuficiência e deficiência de vitamina D. A deficiência do micronutriente é definida clinicamente com sintomas e sinais de raquitismo e osteomalácia. Ainda que essas condições não sejam incomuns, a deficiência é frequentemente com base nos níveis circulantes de 25(OH)D, embora tenha sido controverso estabelecer o nível para tal. Deste modo, a prevalência da deficiência é alterada conforme o limite de 25(OH)D utilizado. Esta constatação apoia a ausência de um padrão estabelecido.

Ademais, a faixa de dose de suplementação da vitamina D, bem como a periodicidade da administração também se mostraram variadas entre os estudos, denotando ausência de padronização. Com relação a dose de reposição de vitamina D tida como necessária, as diárias são normalmente preferidas. O efeito de uma determinada dose na modificação do nível sérico de 25(OH)D varia de modo significativo em cada indivíduo, determinado por aspectos como peso corporal, absorção, dieta, grau de adiposidade. A *National Academy of Medicine* recomenda como dose dietética 400 a 800 UI por dia, sendo 4.000 UI o nível máximo de ingestão tolerável diário, embora a dose “ótima” do nutriente altere conforme o resultado desejado [19]. Ao se considerar as doses empregadas nos estudos, três deles [6, 7, 10] utilizaram altas doses entre 50.000 UI a 60.000 UI, com administração semanal. Destes, apenas um estudo [7] evidenciou redução de anti-TPO. Ao mesmo tempo, nos quatro estudos restantes

[8, 9, 11, 12], foram administradas doses diárias que variaram de 800 UI a 4.000 UI, sendo que, em todos eles, houve redução de anti-TPO.

Normalmente, existe ausência de consenso sobre o regime de suplementação de vitamina D recomendado no que concerne à dose, esquema de administração e duração do tratamento, fator identificado nos estudos analisados nesta revisão. Essa heterogeneidade pode ser manifesta, ao menos em uma fração, pela carência de estudos farmacocinéticos que realizem correlações para esquemas de dosagem distintos. Ademais, diferentes circunstâncias subjacentes, como a obesidade, são capazes de diminuir o efeito da suplementação da vitamina [19].

Do ponto de vista fisiológico, a administração de colecalciferol parece ser mais natural quando realizada diariamente. De fato, o esquema diário tem como resultado uma maior eficácia no que refere-se à exposição a 25(OH)D e benefícios extraesqueléticos. O aumento da exposição na abordagem diária pode ser explicado devido à menor ativação da enzima 24-hidroxilase (CYP24A1), sendo que ambos em conjunto aparentam ser o motivo por trás dos benefícios potenciais extraesqueléticos da suplementação, observados na maioria dos dados provenientes de estudos clínicos randomizados controlados [19].

Outro aspecto importante que não foi levado em consideração pelos estudos incluídos nesta revisão diz respeito à avaliação de sintomas clínicos dos participantes. Apenas o estudo de Jiang *et al.* [8] evidenciou essa limitação. A inexistência desse fator traz a reflexão/questionamento se as alterações nos parâmetros bioquímicos avaliados exercem influência nos sintomas relacionados a TH, tendo em vista ainda que as diretrizes ressaltam que uma das formas de controle da doença está na regressão dos sintomas. Entretanto, entende-se que o motivo para a ausência de avaliação diz respeito ao processo subjetivo de identificação, bem como a falta de especificidade dos sintomas da TH.

Por fim, com relação ao tipo de estudo implementado, dois ensaios clínicos [6, 10] são randomizados e duplo-cegos. Três [7, 8, 11] relatam randomização, mas não descrevem protocolo de cegamento, enquanto um estudo [9] não apresenta ambas as características. Já a pesquisa conduzida por Mazokopakis *et al.* [12], além de não denotar estes elementos, relata ausência de grupo controle, o que por si só já evidencia um alto risco de viés. Portanto, ressalta-se que há a necessidade de mais ensaios clínicos (controlados, randomizados, duplo-cego, com amostra e período de intervenção maiores) para investigação e confirmação dos efeitos benéficos que apoiam esta hipótese, bem como para compreender os mecanismos da TH e os resultados do tratamento de substituição da vitamina, no sentido de determinar se a

suplementação pode ser introduzida na prática clínica, levando ainda em consideração a relação custo-benefício.

CONCLUSÃO

Neste sentido, não há evidências científicas suficientes que apoiem a suplementação de vitamina D em indivíduos adultos com TH, apesar de parecer eficaz para reduzir os anticorpos em pacientes com a doença. Destaca-se a escassez de estudos controlados randomizados sobre a temática, os quais apresentam desenhos metodológicos diferentes entre si, ressaltando as discrepâncias com relação à status da vitamina D dos pacientes incluídos, dose de intervenção e duração do período de acompanhamento, bem como demais limitações apresentadas, o que traz obstáculos para comparação dos resultados encontrados.

Além disso, o mecanismo de modulação da vitamina D no sistema imune também não está totalmente compreendido, o que corrobora para a conclusão apresentada. As diretrizes acerca da suplementação de vitamina D e as sociedades endócrinas endossam essa constatação. Conclui-se que é necessário cautela para prescrição de suplementação na prática clínica, tendo em vista principalmente o aumento indiscriminado na população de forma geral. Reforça-se a importância de uma alimentação apropriada, com fontes de vitamina D e um estilo de vida saudável, com exposição solar adequada e a prática de exercício físico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 2020;19(10):102649. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>.
2. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. Autoimmune Thyroiditis and Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3154. <https://doi.org/10.3390/ijms25063154>.
3. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1907–47. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>.
4. Souza MT de, Silva MD da, Carvalho R de. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein São Paulo.* 2010;8:102–6. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>.
5. Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2007;15(3):508–11. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.

6. 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 (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2019;51(5):296–301. <https://doi.org/10.1055/a-0856-1044>.
7. Bhakat B, Pal J, Das S, Charaborty SK, SircarMedical NR, Kolkata null, et al. A Prospective Study to Evaluate the Possible Role of Cholecalciferol Supplementation on Autoimmunity in Hashimoto's Thyroiditis. *J Assoc Physicians India.* 2023;71(1):1.
8. Jiang X, Huang Y, Li Y, Xia Y, Liu L, Lin F, et al. Therapeutic effect of vitamin D in Hashimoto's thyroiditis: a prospective, randomized and controlled clinical trial in China. *Am J Transl Res.* 2023;15(10):6234–41.
9. 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 Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 2017;125(4):229–33. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-123038>.
10. Anaraki PV, 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. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2017;22:103. http://dx.doi.org/10.4103/jrms.JRMS_1048_16.
11. Simsek Y, Cakır I, Yetmiş M, Dizdar OS, Baspınar O, Gokay F. Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2016;21:85. <http://dx.doi.org/10.4103/1735-1995.192501>.
12. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med.* 2015;18(3):222–7.
13. Carvalho GA de, Perez CLS, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57:193–204. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000300005>.
14. Van Uytfanghe K, Ehrenkranz J, Halsall D, Hoff K, Loh TP, Spencer CA, et al. Thyroid Stimulating Hormone and Thyroid Hormones (Triiodothyronine and Thyroxine): An American Thyroid Association-Commissioned Review of Current Clinical and Laboratory Status. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2023;33(9):1013–28. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0169>.
15. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC de, Bravo PP, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57:265–91. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000400003>.
16. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force

on thyroid hormone replacement. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2014;24(12):1670–751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>.

17. Petrova E, Dumitrache C, Buruiana A, Olaru M, Popescu I, Dumitru N, Chemigian M, Petrov B, Chemigian A. Vitamin D and thyroid autoimmunity. *ARS Medica Tomitana.* 2015;21(3):157-162. <https://doi.org/10.1515/arasm-2015-0039>.

18. Zhang J, Chen Y, Li H, Li H. Effects of vitamin D on thyroid autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021;49(12):3000605211060675. <https://doi.org/10.1177/03000605211060675>.

19. Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, Banfi G, Bikle DD, Binkley NC, et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocr Rev.* 2024;45(5):625–54. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnae009>.

20. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.