



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

ANE CAROLINE CARVALHO PRAEIRO

**CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO E SUAS
ASSOCIAÇÕES COM DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS E MALIGNAS**

Recife
2024

ANE CAROLINE CARVALHO PRAEIRO

**CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO E SUAS
ASSOCIAÇÕES COM DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS E MALIGNAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Jacinto da Costa Silva Neto

Coorientador: MsC. Julliano Matheus de Lima Maux

Recife
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Praeiro, Ane Caroline Carvalho.

Características fenotípicas da Tireoidite de Hashimoto e suas associações com doenças linfoproliferativas e malignas / Ane Caroline Carvalho Praeiro. - Recife, 2024.

50 p. : il., tab.

Orientador(a): Jacinto da Costa Silva Neto

Coorientador(a): Julliano Matheus de Lima Maux

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2024.

Inclui referências.

1. Doenças da glândula tiroide. 2. Tireoidite Autoimune. 3. Diagnóstico diferencial. 4. Linfoma Primário de Tireoide. 5. Carcinoma Papilífero. I. Silva Neto, Jacinto da Costa . (Orientação). II. Maux, Julliano Matheus de Lima. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

ANE CAROLINE CARVALHO PRAEIRO

**CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO E SUAS
ASSOCIAÇÕES COM DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS E MALIGNAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como
pré-requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr Jacinto da Costa Silva Neto
UFPE/ Departamento de Histologia e Embriologia

Profa. Dra. Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenório
UFPE/ Departamento de Histologia e Embriologia

Prof. Msc. João Pedro Alves Gomes
UFPE/ Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica

Dedico este trabalho à minha família e ao meu companheiro de vida, ao qual sou grata por todo o apoio e incentivo nessa jornada, e a todas as jovens mulheres acadêmicas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Jacinto Costa, e ao meu coorientador, MsC. Julliano Maux, por todo apoio técnico e motivacional, pelas sugestões construtivas, paciência e dedicação ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho. O apoio de vocês foi fundamental para o meu crescimento acadêmico, e sem dúvidas, para a realização deste projeto. Agradeço também ao Laboratório de Pesquisas Citológicas e Moleculares (LPCM) por fornecer a estrutura e apoio necessário para a realização deste trabalho.

Agradeço aos meus professores da graduação que me guiaram ao longo dessa jornada acadêmica. As valiosas orientações, conhecimentos, incentivos e experiências foram fundamentais para meu crescimento profissional e pessoal.

Não poderia deixar de agradecer as pessoas especiais que estiveram ao meu lado durante essa jornada acadêmica, meus sinceros agradecimentos para as minhas amigas Cássia, Eduarda, Marcela, Stéphanie e Kássia, que, de diversas maneiras, contribuíram para que eu chegasse até aqui. A conclusão desta etapa da minha vida não seria possível sem vocês! Acredito que a distância nunca foi um obstáculo para a verdadeira amizade. As minhas amigas Eduarda (Dudinha) e Lara que, mesmo de longe, estiveram presentes em palavras e gestos ao longo dessa jornada, meu mais sincero agradecimento. Obrigada por cada mensagem de incentivo, por ouvirem minhas preocupações e comemorarem minhas conquistas, mesmo com toda distância física. A amizade de vocês tornou o caminho mais leve e me fez sentir acompanhada.

Deixo expressa minha eterna gratidão à minha família, por todo o amor, incentivo e suporte incondicional, e por acreditarem nos meus sonhos e me motivarem a buscar sempre o melhor. Vocês sempre acreditaram em mim e me proporcionaram as oportunidades necessárias para que eu pudesse alcançar este momento. Todas as palavras de incentivo e compreensão em todas as fases deste percurso foram fundamentais para que eu não desistisse dos meus sonhos. Este TCC é um reflexo do apoio e incentivo que recebi de cada um de vocês. Muito obrigada por tudo!

Por fim, meu agradecimento especial ao meu noivo, Emerson. Agradeço por cada vez que você me apoiou, mesmo de longe, e por entender que essa jornada exigia sacrifícios. Obrigada pelas palavras de incentivo nos momentos mais difíceis e pela paciência nas horas de estresse. Você esteve comigo em todas as fases, acreditando em mim até mesmo quando eu duvidava do meu próprio potencial. Esta conquista é tão minha quanto sua, pois sem seu amor e cuidado não teria sido possível chegar até aqui.

**“Nada na vida deve ser temido, somente
compreendido. Agora é a hora de
compreender mais para temer menos.”
-Marie Curie**

PRAEIRO, Ane Caroline Carvalho. **Características fenotípicas da Tireoidite de Hashimoto e suas associações com doenças linfoproliferativas e malignas.** 2024. 50. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

RESUMO

A Tireoidite de Hashimoto (TH) é uma doença autoimune da tireoide que apresenta desafios significativos em seu diagnóstico e manejo clínico. Este trabalho teve como objetivo avaliar as características fenotípicas da TH, identificar fatores que influenciam seu surgimento, compreender sua associação com doenças e avaliar novos métodos para seu diagnóstico diferencial. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, analisando artigos científicos publicados entre 2013 e 2024, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, utilizando as bases de dados ScienceDirect, CAPES, Google Acadêmico, PubMed e MedLine. Foram selecionados 15 estudos experimentais e casos clínicos para análise detalhada. Os resultados indicaram a necessidade de implementação de novas técnicas laboratoriais para o diagnóstico preciso e precoce da TH, com 5 dos 9 estudos defendendo essa abordagem. Além disso, 6 trabalhos abordaram a relação da TH com doenças linfoproliferativas e malignas, destacando associações com carcinoma papilífero e linfoma primário da tireoide. Concluiu-se que, embora o diagnóstico convencional da Tireoidite de Hashimoto (TH) seja eficaz na maioria dos casos, há necessidade de aprimorar técnicas e implementar novos métodos para diagnósticos diferenciais em casos atípicos. Métodos como imuno-histoquímica e imunofenotipagem são promissores na identificação de marcadores imunológicos e genéticos. A associação da TH com doenças malignas demanda mais estudos para melhorar o manejo clínico dos pacientes.

Palavras-chave: doenças da glândula tireóide, tireoidite autoimune, diagnóstico diferencial, linfoma primário da tireoide, carcinoma papilífero.

PRAEIRO, Ane Caroline Carvalho. **Phenotypic characteristics of Hashimoto's thyroiditis and their association with lymphoproliferative and malignant diseases**. 2024. 50. Final Course Work (Graduation in Biomedicine) - Federal University of Pernambuco, Recife, 2024.

ABSTRACT

Hashimoto's thyroiditis (HT) is an autoimmune thyroid disease that presents significant challenges in its diagnosis and clinical management. The aim of this study was to evaluate the phenotypic characteristics of HT, identify factors that influence its onset, understand its association with diseases and evaluate new methods for its differential diagnosis. An integrative literature review was carried out, analyzing scientific articles published between 2013 and 2024, in Portuguese, English and Spanish, using the ScienceDirect, CAPES, Google Scholar, PubMed and MedLine databases. Fifteen experimental studies and clinical cases were selected for detailed analysis. The results indicated the need to implement new laboratory techniques for the accurate and early diagnosis of HT, with 5 of the 9 studies advocating this approach. In addition, 6 studies addressed the relationship between HT and lymphoproliferative and malignant diseases, highlighting associations with papillary carcinoma and primary thyroid lymphoma. It was concluded that although the conventional diagnosis of Hashimoto's thyroiditis (HT) is effective in most cases, there is a need to improve techniques and implement new methods for differential diagnosis in atypical cases. Methods such as immunohistochemistry and immunophenotyping are promising for identifying immunological and genetic markers. The association of HT with malignant diseases calls for more studies to improve the clinical management of patients.

Keywords: thyroid gland diseases, autoimmune thyroiditis, differential diagnosis, primary thyroid lymphoma, papillary carcinoma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação anatômica da glândula tireóide	15
Figura 2 – Histologia do tecido tireoidiano	16
Figura 3 – Eixo hipotálamo-hipófise-tireóide	18
Figura 4 – Transporte de iodo	19
Figura 5 – Oxidação do iodeto e organificação da tireoglobulina	20
Figura 6 – Liberação dos hormônios da tireóide e reciclagem dos precursores	22
Figura 7 – Microfotografia da Tireoidite de Hashimoto	24
Figura 8 – Comparação radiológica de uma tireóide normal e com Tireoidite	29
Figura 9 – Fluxograma da seleção dos artigos	35

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Marcadores genéticos e imunológicos da Tireoidite de Hashimoto	26
Quadro 1 – Artigos que relatam importância no diagnóstico diferencial	36
Quadro 2 – Artigos que defendem eficiência dos atuais métodos de diagnóstico	37
Quadro 3 – Artigos que relatam relação da TH com outras condições	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

T4	Hormônio tiroxina
T3	Hormônio triiodotironina
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	Hormônio tireoestimulante
TH	Tireoidite de Hashimoto
TPOAb	Anti-tireoperoxidase
TgAb	Anti-tireoglobulina
NIS	Co-transportador sódio-iodeto
HT	Hormônio da tireóide
MIT	Monoiodotirosina
DIT	Diiodotirosina
TBG	Globulina ligadora de tiroxina
DG	Doença de Graves
TSHR	Receptor do hormônio tireoestimulante
HLA	Antígeno leucocitário humano
Tregs	Células T regulatórias
IL-4	Interleucina 4
IL-7	Interleucina 7
IFN- γ	Interferon gama
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
USG	Ultrassonografia
PTC	Carcinoma papilífero da tireóide
PTL	Linfomas primários da tireóide
MALT	Linfoma do tecido linfóide associado à mucosa
FC	Citometria de fluxo
FACS	Separador celular ativado por fluorescência
IHQ	Imuno-histoquímica

SUMÁRIO

- 1 INTRODUÇÃO**
- 2 REFERENCIAL TEÓRICO**
 - 2.1 ANATOMIA DA TIREÓIDE
 - 2.2 MORFOLOGIA (MICROSCOPIA)
 - 2.3 FISILOGIA DA TIREÓIDE
 - 2.4 DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS
 - 2.4.1 Tireoidite de Hashimoto
 - 2.5 DIAGNÓSTICO DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO
 - 2.5.1 Métodos sorológicos
 - 2.5.2 Exames de imagens
 - 2.5.3 Análise morfológica
 - 2.6 ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS E MALIGNAS
 - 2.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
- 3 OBJETIVOS**
 - 3.1 OBJETIVO GERAL
 - 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS
- 4 METODOLOGIA**
 - 4.1 TIPO DE ESTUDO
 - 4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO
- 5 RESULTADOS**
- 6 DISCUSSÃO**
 - 6.1 DIAGNÓSTICO DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO
 - 6.2 ASPECTOS GENÉTICOS E IMUNOLÓGICOS
 - 6.3 ASSOCIAÇÃO DA TH COM DOENÇAS MALIGNAS E LINFOPROLIFERATIVAS
 - 6.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO
- 7 CONCLUSÃO**
- REFERÊNCIAS**

1 Introdução

As disfunções tireoidianas, comumente divididas entre hipertireoidismo e hipotireoidismo, possuem grande impacto na vida das pessoas acometidas por essas condições, na qual possui prevalência de 0,5% a 1,0% da população geral, atingindo, principalmente, o público feminino na faixa etária de 30 a 50 anos (Ferreira *et al.*, 2018). O hipertireoidismo configura-se como excesso dos níveis de hormônios circulantes Tiroxina (T4) e Triiodotironina (T3), devido ao aumento da função tireoidiana. Já no hipotireoidismo ocorre a redução ou inibição da produção desses hormônios (Oliveira e Maldonado, 2014).

Em países onde há suplementação adequada de iodo, como no Brasil, o hipotireoidismo pode ser classificado como: central, quando há alteração no eixo hipotálamo-hipófise, não ocorrendo liberação do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) ou do hormônio tireoestimulante (TSH), e conseqüentemente falha na produção e liberação dos hormônios da tireoide (Arraes *et al.*, 2021), ou como hipotireoidismo primário, quando há alteração estrutural ou funcional da glândula tireoide que impossibilita a formação e liberação normal dos hormônios. Dessa forma, podem ser classificados entre tipo primário autoimune ou primário congênito, ocasionado por alteração genética ou deficiência de iodo durante o período embrionário, estando em menor frequência na população geral (Junqueira *et al.*, 2018).

Contrariamente, o hipotireoidismo autoimune é a condição com maior prevalência entre as síndromes do hipotireoidismo primário, tendo a Tireoidite de Hashimoto (TH) como a principal doença relacionada. Descrita a primeira vez por Hakaru Hashimoto, é conhecida pela presença de infiltrado linfocítico difuso, folículos linfóides com centros germinativos, variados graus de fibrose do parênquima, colóide escasso e presença de células de Hurthle (Hiromatsu *et al.*, 2013). A resposta autoimunológica da tireoidite está relacionada ao aumento de autoanticorpos, anti-tireoperoxidase (TPOAb) e anti-tireoglobulina (TgAb), onde atacam as proteínas tireoperoxidase e tireoglobulina, responsáveis pela síntese dos hormônios (Carvalho *et al.*, 2022).

Embora os pacientes com Tireoidite possam apresentar variações na manifestação clínica, laboratorial e histopatológica, seu diagnóstico é baseado em exames sorológicos, dosagem de T4 livre e total, TSH e detecção de altos títulos de anticorpos TPOAb e TgAb, e na avaliação clínica do paciente. Os sintomas variam

conforme o estágio da doença, podendo corresponder a hipertireoidismo transitório (Hashitoxicose), ao hipotireoidismo ou ainda não apresentar nenhum sintoma, sendo a avaliação clínica inconstante (Arraes *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2024). Outra variável é o estabelecimento do valor de referência para TSH, pois sua concentração pode variar não só com a evolução da doença, mas também com outros fatores externos, como: tabagismo, obesidade, gestação e envelhecimento. Pacientes idosos tendem a ter TSH aumentado fisiologicamente, e por possuir outras condições concomitantes e uso de vários medicamentos, podem dificultar o diagnóstico apenas com avaliação clínica e dosagem hormonal (Arraes *et al.*, 2021).

Sendo assim, estudar as características fenotípicas da Tireoidite de Hashimoto é essencial para entender suas alterações genéticas e imunológicas, possibilitando o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico precoce e mais preciso. Portanto, este trabalho buscou identificar e compreender os fatores que influenciam no surgimento da TH, buscando entender sua associação com doenças malignas e avaliar novos métodos para seu diagnóstico diferencial.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ANATOMIA DA TIREÓIDE

A glândula tireóide é considerada a maior glândula do sistema endócrino, pesando cerca de 12g a 15g em adultos normais. Está localizada na região posterior do pescoço, anteriormente à laringe e inferior à cartilagem cricóide. É composta por dois lóbulos, um esquerdo e um direito, separados por uma fina camada de tecido conjuntivo denominado de istmo (Figura 1). É extremamente vascularizada, possuindo várias redes de capilares sanguíneos e linfáticos, facilitando o transporte de substâncias da glândula por via hematológica (Hall e Guyton, 2017; Junqueira *et al.*, 2018).

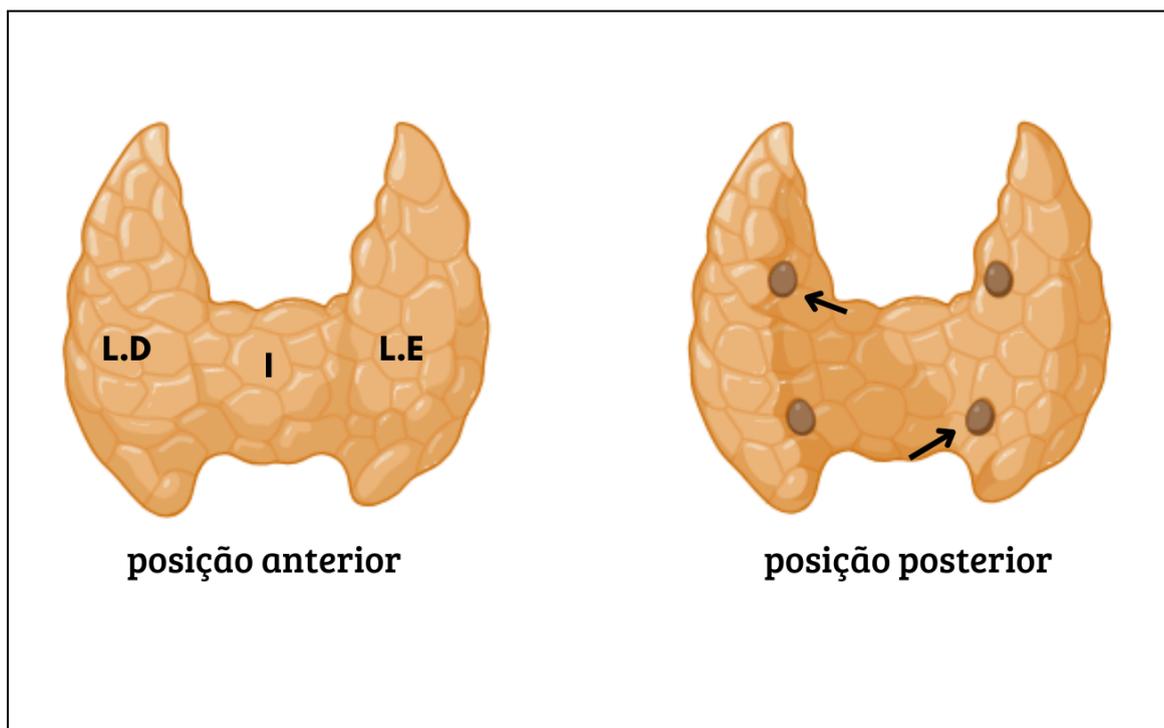


Figura 1. Representação anatômica da glândula tireóide: lóbulo direito (LD), lóbulo esquerdo (LE) e istmo (I). Na posição posterior, as glândulas paratireóides foram marcadas pelas setas pretas.

Fonte: autoria própria, 2024.

2.2 MORFOLOGIA (MICROSCOPIA)

Microscopicamente, o tecido tireoidiano é composto por estruturas esféricas, chamadas de folículos tireoidianos, sendo responsável pela síntese e

armazenamento dos hormônios tireoidianos. Cada folículo é constituído por um epitélio simples formado por células foliculares, e no interior de cada folículo encontra-se uma substância clara de aspecto gelatinoso, denominada como colóide (Kumar *et al.*, 2021), como demonstrado na Figura 2. O formato do epitélio varia consoante a atividade da glândula. Logo, quando há hiperatividade, as células foliculares encontram-se alongadas e os folículos preenchidos de colóide, já em estado de hipoatividade, o tamanho das células e a quantidade de colóide encontram-se reduzidos. Além das células foliculares, existe outro tipo celular presente na tireoide, as células parafoliculares ou células C. São vistas em grupamentos próximo aos folículos, ou de forma isolada e tem como função a regulação da absorção de cálcio por meio da excreção do hormônio calcitonina, sendo antagonista do paratormônio, secretado pelas glândulas da paratireóide e importante para a homeostase do cálcio (Junqueira *et al.*, 2018).



Figura 2. Microfotografia do tecido tireoidiano: células foliculares (setas), células parafoliculares (PF) e substância colóide (C). Coloração em Hematoxilina e Eosina (HE). Aumento de 40x. **Fonte:** Junqueira et al., 2018

2.3 FISIOLOGIA DA TIREÓIDE

A síntese e secreção dos hormônios da tireóide acontece primeiramente pela ingestão de iodo na dieta, sendo a quantidade necessária de 1 miligrama (mg) por semana na forma de iodeto (Hall e Guyton, 2017). Países subdesenvolvidos, como o Brasil, fazem a suplementação através do sal de cozinha, a fim de reduzir a incidência de hipotireoidismo por deficiência de iodo. Outra maneira de se obter iodo inorgânico é por meio do processo de deiodinação que ocorre na própria glândula e em outros órgãos, como fígado e rins. O funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide também é fundamental para que esse processo ocorra, pois quando há redução nos níveis dos hormônios tireoidianos, o hipotálamo recebe sinais para liberar TRH, que por sua vez, estimula liberação de TSH por meio do tireotrofos da adeno-hipófise. Quando liberado, o TSH liga-se ao seu receptor na glândula tireóide, onde irá modular a atividade do co-transportador sódio-iodeto (NIS) para transporte de iodo inorgânico para dentro da célula (Figura 3). Por outro lado, quando há excesso de hormônio tireoidiano (HT), o TSH induz a retroalimentação negativa, inibindo liberação da hipófise e hipotálamo, promovendo a homeostase (Mezzomo e Nadal, 2016; Hall e Guyton, 2017).

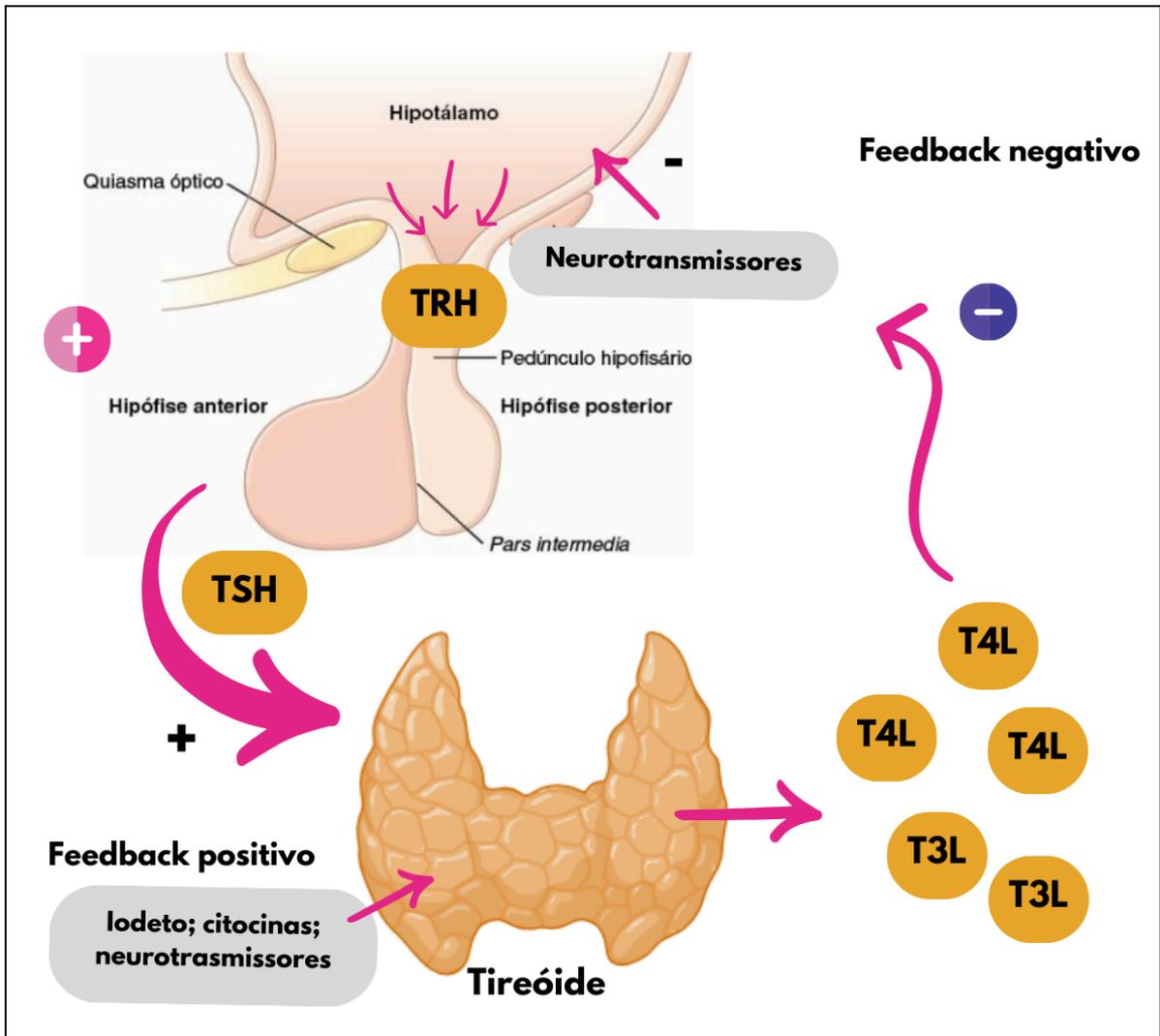


Figura 3. Eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. Quando há redução nos níveis de hormônios T3 e T4 é liberado TRH e TSH para estimular a sua produção, isso ocorre por meio de um *feedback* positivo. No entanto, quando ocorre liberação dos hormônios é feito o controle da liberação do TRH e TSH por meio do feedback negativo. **Fonte:** autoria própria, 2024.

O processo de formação dos HT didaticamente dividido em: síntese da tiroglobulina e captação do iodo ativo para dentro dos folículos, ativação/oxidação do iodeto e iodação dos aminoácidos (tirosina) da tiroglobulina, formação dos precursores e dos hormônios T3 e T4, e por fim, a liberação dos hormônios (Pillai e Debono, 2014).

2.3.1 Síntese da tiroglobulina e captação do iodo ativo

O colóide é a substância presente no interior dos folículos tireoidianos, sendo responsável pelo armazenamento dos hormônios tireoidianos, composto, principalmente, pela tiroglobulina. A captação de iodeto ocorre na região basolateral das células tireoidianas, sendo transportado para dentro da célula por meio do co-transportador sódio-iodeto (NIS), a qual é descrita como co-transportador ou *symporter*, pois age contra o gradiente de concentração por meio da energia proveniente bomba de sódio-potássio, colocando iodeto para dentro da célula e sódio para fora, garantindo níveis de sódio reduzidos no meio intracelular, como ilustrado na figura 4. A síntese da tiroglobulina ocorre dentro do retículo endoplasmático rugoso, onde ocorre incorporação de carboidrato à proteína no complexo de Golgi, sendo englobada por vesículas e liberada na região apical da célula para se ligar ao iodeto oxidado (Hall e Guyton, 2017; Junqueira *et al.*, 2018).

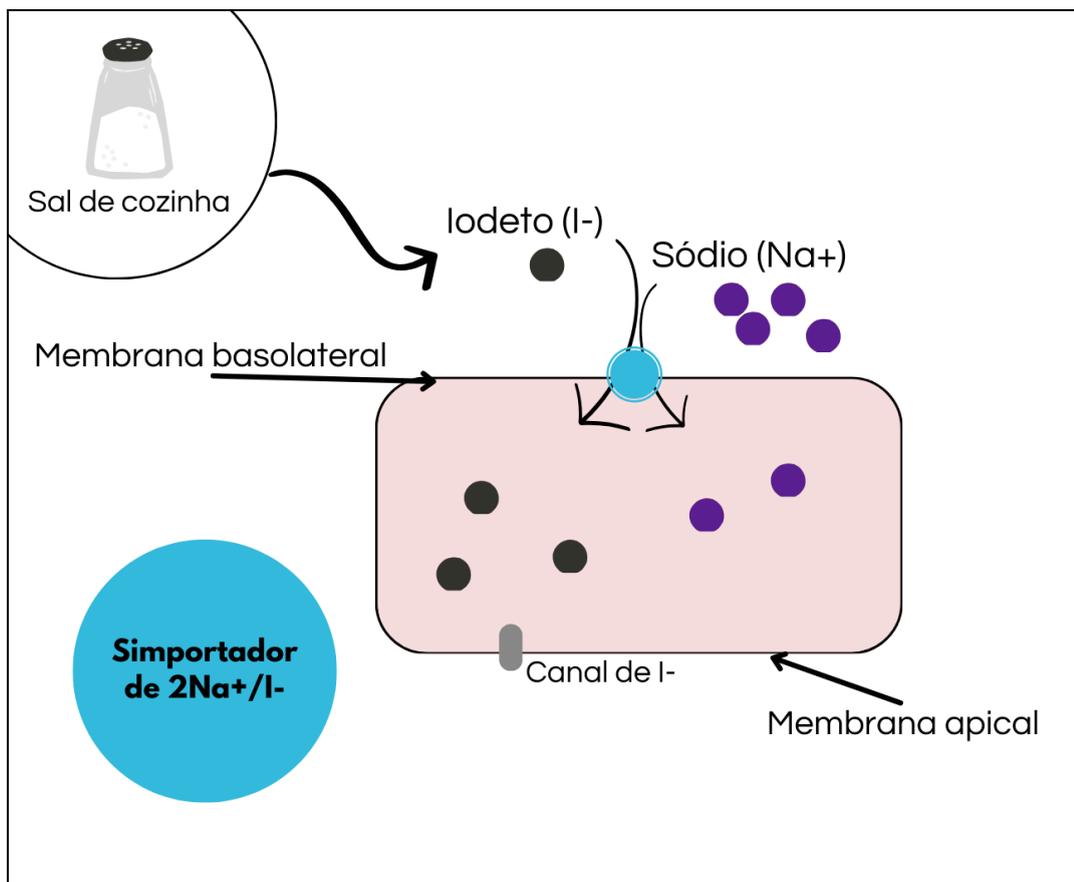


Figura 4. Transporte de iodo: o iodeto consumido por meio do sal de cozinha passa para o meio intracelular por meio do simportador de $2\text{Na}^+/\text{I}^-$, onde irá liberar sódio e colocará iodeto para dentro da célula. **Fonte:** autoria própria, 2024.

2.3.2 Oxidação do iodeto e iodação da tireoglobulina

A oxidação do iodeto é importante para o processo de síntese hormonal, fazendo-se necessária a conversão do iodeto em iodeto oxidado ou nascente, para ligar-se à tireoglobulina, especificamente a seus aminoácidos chamados de tirosinas. Essa oxidação deve-se ao peróxido de hidrogênio e a tireoperoxidase, que estão localizadas na região apical da membrana da célula tireoidiana. Para que isso tudo ocorra, é necessário que o iodeto seja transportado para o lúmen folicular, sendo a pendrina a proteína transportadora responsável por isso (Hall e Guyton, 2017). Após o processo de incorporação do iodeto oxidado na tireoglobulina, também chamado de organificação da tireoglobulina, começa a formação dos hormônios tireoidianos a partir da formação de seus precursores, a monoiodotirosina (MIT) e a diiodotirosina (DIT). Os processos de oxidação do iodeto e organificação da tireoglobulina foram demonstrados na figura 5 (Pillai e Debono, 2014).

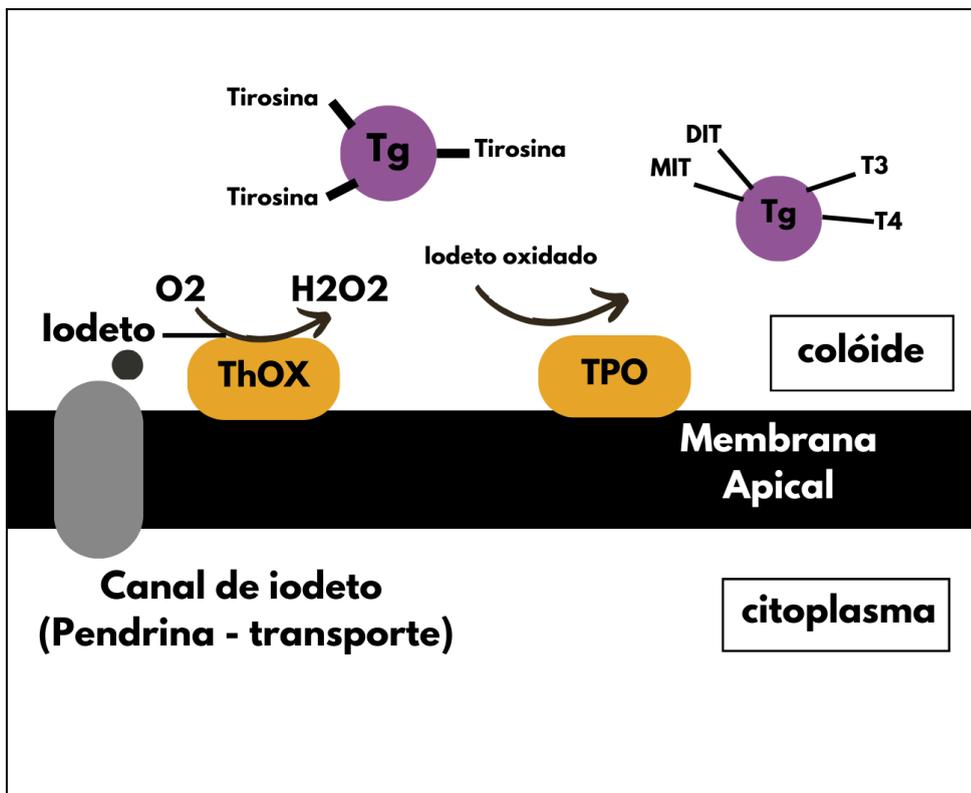


Figura 5. Oxidação do iodeto e organificação da tireoglobulina: na imagem nota-se a presença da tireóxido (ThOX), responsável por gerar o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), da tireoperoxidase (TPO), da tireoglobulina (Tg) e dos precursores dos hormônios tireoidianos, monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). **Fonte:** autoria própria, 2024.

2.3.3 Formação dos hormônios T3 e T4 e de seus precursores

A MIT é formada a partir de uma molécula de iodeto, já a DIT forma-se a partir de duas moléculas de iodeto. Quando há união de uma MIT com uma DIT, forma o hormônio Triiodotironina (T3), sendo composto por 3 moléculas de iodeto. Por outro lado, quando há união de duas DIT, ocorre a formação do hormônio Tiroxina (T4) (Junqueira *et al.*, 2018). Quando há excesso de iodo, a formação do precursor preferencial é DIT, por isso, há maior concentração de T4, embora ocorra sua deiodação, principalmente pelo fígado e rins, pela enzima 5'desiodase para formar T3 ou T3 reverso. Contraditoriamente, quando há deficiência ou redução na concentração de iodo, a Tg secreta mais MIT, a fim de liberar mais hormônio bioativo, o T3, para obter resposta metabólica mais rápida (Mezzomo e Nadal, 2016).

2.3.4 Liberação dos hormônios da tireóide

Após a formação do MIT, DIT, T3 e T4 dentro da tireoglobulina e armazenados no colóide, a próxima etapa configura-se na proteólise da tireoglobulina e liberação dos hormônios T3 e T4. Desse modo, ocorre por meio da captação de uma parte do colóide com o auxílio dos microvilos presentes na superfície das células foliculares, internalizando-o para o meio intracelular e digerindo-o através dos lisossomos demonstrados na figura 6. As proteases são responsáveis por digerir a tireoglobulina, expondo o T3, T4, MIT e DIT, onde os hormônios serão transportados para a membrana e os precursores serão metabolizados e seus produtos, iodeto e tirosina, serão reciclados. Após a liberação dos hormônios na tireoide, estes vão se ligar a proteínas específicas, globulina ligadora de tiroxina (TBG), transferrina e albumina. Ambos os hormônios, T3 e T4, desempenham a mesma função no organismo, entretanto, a resposta do T3 é mais rápida que T4 (Pillai e Debono, 2014; Hall e Guyton, 2017).

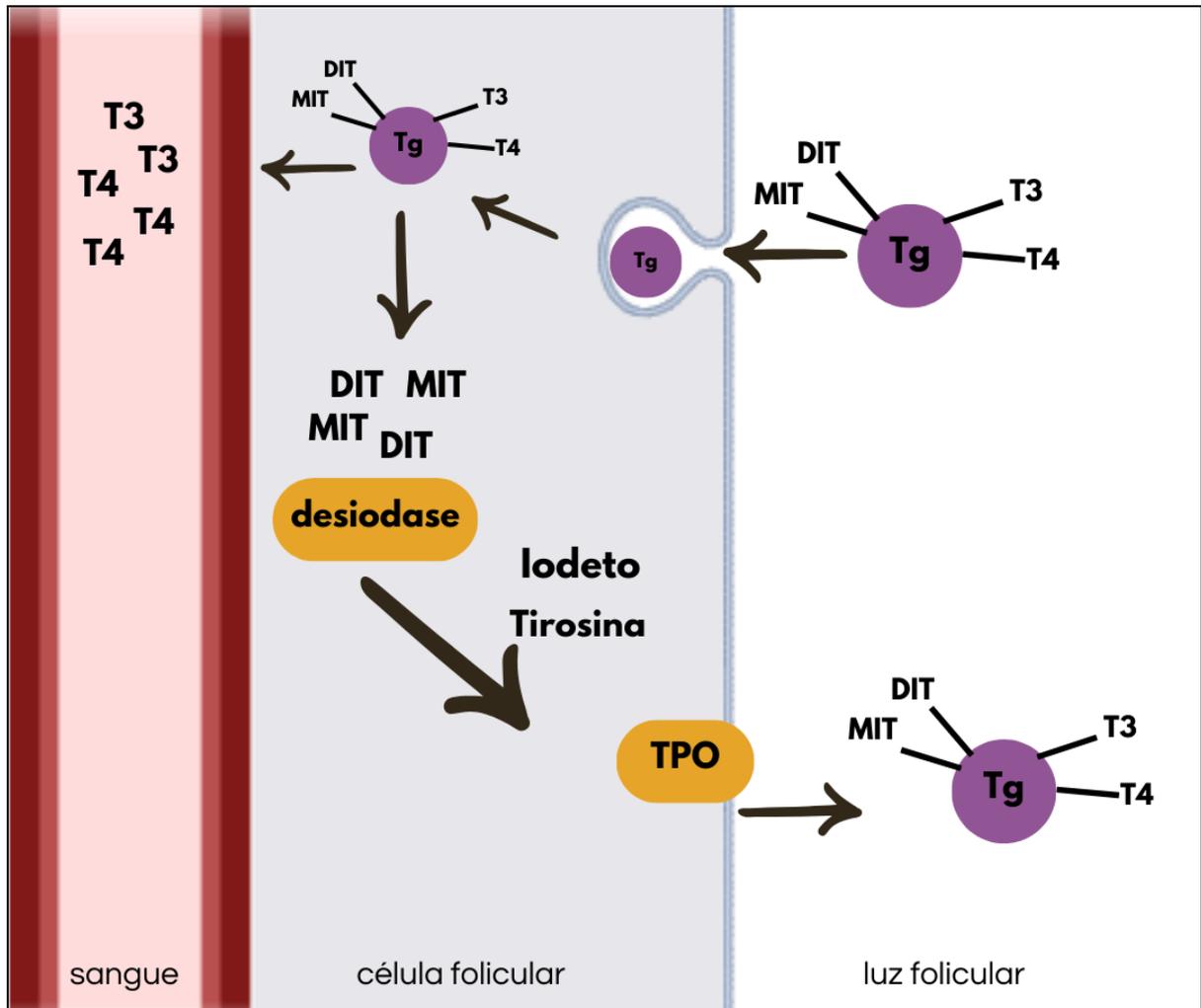


Figura 6. Liberação dos hormônios da tireóide e reciclagem dos precursores: após liberação dos hormônios T3 e T4 na corrente sanguínea, os seus precursores MIT e DIT são desiodados, sendo seus produtos, iodeto e tirosina, reaproveitados para formar novos hormônios através da tireoglobulina e a tireoperoxidase. **Fonte:** adaptado de Faria et al., 2014.

2.4 DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS

Os hormônios tireoidianos desempenham papéis fundamentais no metabolismo do organismo, seja molecularmente, auxiliando na regulação proteica, síntese das mitocôndrias e no metabolismo lipídico, ou a nível estrutural, participando do crescimento de órgãos e sistemas importantes durante o período embrionário (Junqueira *et al.*, 2018). Como visto anteriormente, o funcionamento adequado do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide com consumo adequado de sódio, são de grande importância para o bom funcionamento da tireóide. Algumas condições, como as doenças autoimunes da tireoidianas, podem gerar uma

hiperestimulação da glândula, configurando o quadro de hipertireoidismo, ou então reduzir a sua função, gerando um quadro de hipotireoismo. A Doença de Graves (DG) e a Tireoidite de Hashimoto (TH) são as duas principais doenças autoimunes que podem levar à alteração do funcionamento da glândula (Oliveira e Maldonado, 2014).

A característica principal dos pacientes com a DG é a produção de autoanticorpos que ativam o receptor do hormônio estimulante da tireóide (TSHR), fazendo com que a glândula sempre esteja em estado ativo para produção de hormônios. Já na TH, há produção de anticorpos que atacam proteínas que participam da síntese de hormônio, tireoperoxidase (TPOAb) e tireoglobulina (TgAb). Embora as duas condições autoimunes tenham efeitos contrários, ambas compartilham o gene HLA-DR3 e podem apresentar positividade para antígenos próprios, TPOAb e TgAb, cerca de 60-80% dos pacientes com Doença de Graves são positivos para os antígenos assim como os pacientes com TH (Milo *et al.*, 2023). Demonstrando assim, a importância de mais pesquisas sobre essas duas condições, para melhor compreensão e conduta do paciente.

2.4.1 Tireoidite de Hashimoto

A Tireoidite de Hashimoto (TH), também conhecida como tireoidite linfocítica crônica ou autoimune, descrita a primeira vez em 1912 pelo patologista Hakuro Hashimoto, é conhecida pela presença de infiltrado linfocítico difuso, folículos linfóides com centros germinativos, variados graus de fibrose do parênquima, colóide escasso e células com citoplasma abundante, eosinofílico e granular, denominadas de células de Hurler (Hiromatsu *et al.*, 2013) (Figura 7). A resposta imunológica da tireoidite está relacionada à altos níveis de autoanticorpos, anti-tireoperoxidase (TPOAb) e anti-tireoglobulina (TgAb), que atacam as proteínas responsáveis pela síntese dos hormônios tireoidianos, levando a perda da capacidade de secretar iodo-proteínas, formação dos hormônios e armazenamento do iodo (Carvalho *et al.*, 2022).

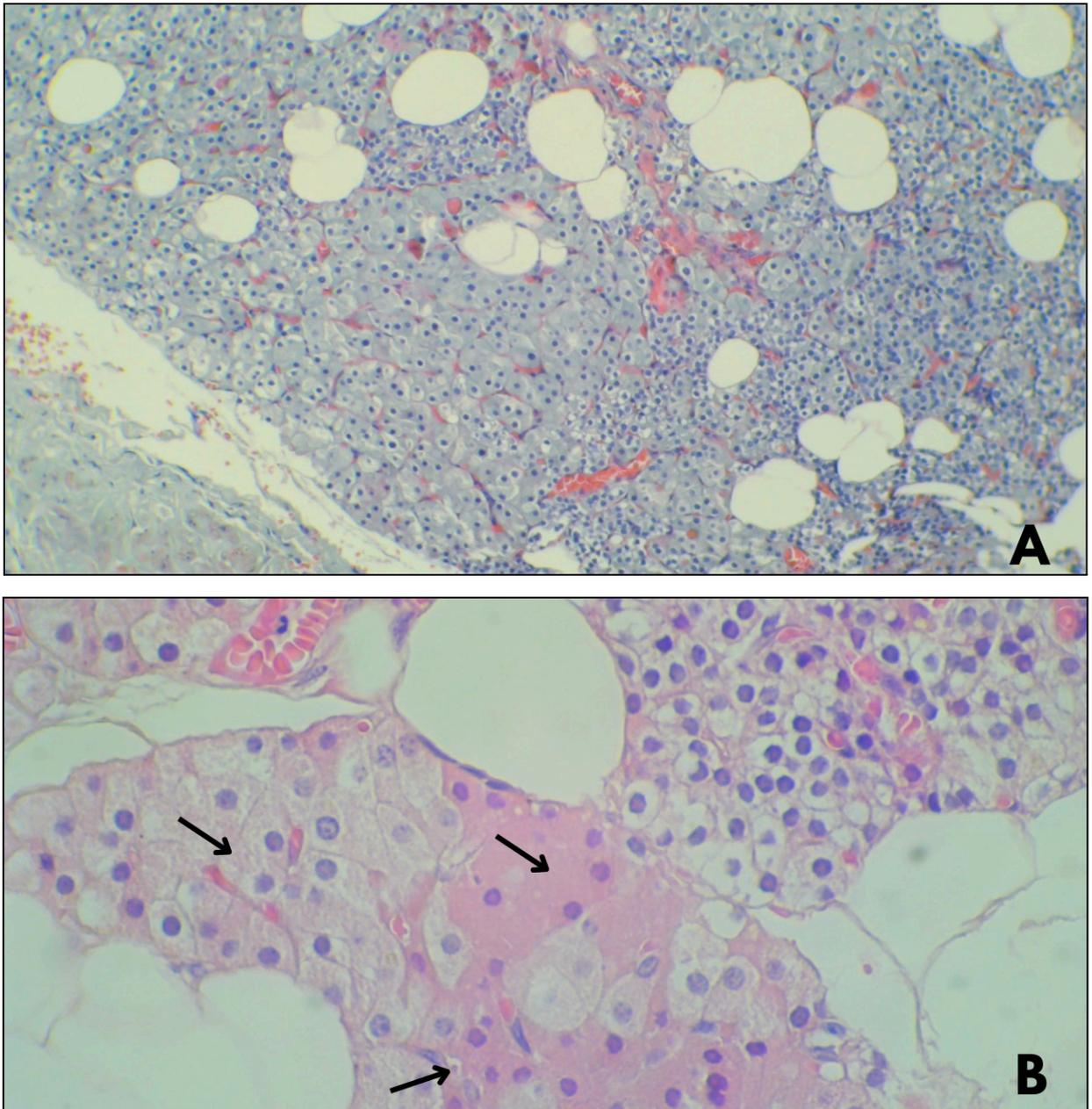


Figura 7: Microfotografia de uma tireoidectomia parcial, compatível com Tireoidite de Hashimoto. (A) - Padrão visto na Tireoidite de Hashimoto: colóide escasso e presença de células de Hurthle. Coloração Papanicolau. Aumento 10x. (B) - Células de Hurthle representadas nas setas: núcleo proeminente, citoplasma eosinofílico e granular. Coloração HE. Aumento 40x. **Fonte:** Imagens fornecidas pelo Laboratório de Pesquisas Citológicas e Moleculares (LPCM), 2024.

Mesmo sendo uma doença de caráter benigno, a TH tem prevalência significativa na população geral, cerca de 0,3 a 1,5 casos a cada 1.000 pessoas, acometendo de 7 a 10 mulheres a cada homem (Jankovic *et al.*, 2013; Klubo-Gwiedzinska e Wartofski, 2022). Atualmente, seu tratamento é baseado no controle de sintomas e manifestação clínica por meio da reposição de T4 pelo

fármaco Levotiroxina, embora seja eficiente, não consegue curar o paciente, sendo feito o uso do medicamento até o final da vida (Coppola *et al.*, 2017).

Além disso, a TH é uma doença heterogênea que pode manifestar-se de várias formas clínicas, laboratoriais e morfológicas. Os sintomas e concentração hormonal dos pacientes variam conforme o estágio da doença, na fase inicial o paciente pode apresentar sinais clínicos e laboratoriais de hipertireoidismo transitório (Hashitoxicose), o que pode levar a confusão no diagnóstico caso não seja feito de forma adequada, dado que a Doença de Graves apresenta características semelhantes nestas ocasiões. Após o estágio inicial, o paciente pode apresentar sintomas específicos do hipotireoidismo, que já está estabelecido, ou ainda pode ser assintomático (Liu *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2024). Por outro lado, as variações histopatológicas dependem de fatores ainda não esclarecidos, mas sabe-se que além dos padrões arquiteturais clássicos visto na maioria dos pacientes com TH, podem expressar-se de formas atípicas, seja pela própria resposta do paciente que intensifica a destruição do parênquima, substituindo-o por tecido fibroso e colágeno, ou por estar associada com outras doenças da tireóide (Hiromatsu *et al.*, 2013).

Como a maioria das doenças autoimunes, os fatores genéticos são determinantes para ocorrer o desequilíbrio da autotolerância. Um estudo feito em gêmeos homozigotos e heterozigotos comprovou que hereditariedade é um fator importante para o desenvolvimento da TH, considerando que cerca de 80% dos gêmeos homozigotos tinham a presença de autoanticorpos e maior prevalência na manifestação da doença em comparação aos não homozigotos. Apesar de ainda ser difícil compreender a patogênese da TH e indicar qual alteração genética e imunológica está relacionado com sua manifestação, sabe-se que o processo inflamatório crônico e consequente lesão da glândula estão associados aos linfócitos T e B, além da participação de citocinas que recrutam e ativam macrófagos para o local, promovendo a destruição das células foliculares (Hiromatsu *et al.*, 2013; Kumar *et al.*, 2021). Estudos recentes identificaram polimorfismos genéticos em pacientes com Tireoidite de Hashimoto (TH), especialmente no sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA), sendo o gene HLA-DR3 detectado em 90% dos casos. A TH também está associada à depleção de células T regulatórias (Tregs) e à redução de reguladores imunológicos, como CTLA-4 e PTPN22. Além disso, o desequilíbrio entre células T auxiliares Th1 e Th2 pode influenciar a progressão da doença, assim como a alta concentração de IL-17 em pacientes com inflamação. A

via IL-6/JAK/STAT3 também pode estar relacionada a títulos elevados de autoanticorpos (Hiromatsu *et al.*, 2013; Rong-Hua *et al.*, 2014; Ajjan e Weetman, 2015; Pyzik *et al.*, 2015; Coppola *et al.*, 2017; Zheng *et al.*, 2020; Stensland *et al.*, 2022). Na tabela 1 estão resumidos todos os possíveis marcadores associados à TH.

Tabela 1 - Possíveis marcadores genéticos e imunológicos da Tireoidite de Hashimoto

Marcador	Definição	Autor, ano
HLA-DR3	Polimorfismo do alelo do complexo de histocompatibilidade (HLA) que favorece maior risco ao desenvolvimento de doenças autoimunes.	Stensland <i>et al.</i> , 2022
Tregs	A redução vista na TH propõe que seja um dos fatores para falha imunológica, pois possui função imunossupressora.	Ajjan e Weetman, 2015
CTLA-4 e PTPN22	Observa-se redução desses dois reguladores negativos da resposta imunológica em pacientes com TH.	Coppola <i>et al.</i> , 2017
Foxp3	Tem função no desenvolvimento e controle celular. Observa-se sua presença em pacientes com TH.	Hiromatsu <i>et al.</i> , 2013
Th1/Th2	O desequilíbrio pode estar relacionado com condições autoimunes da tireoide, como a Tireoidite de Hashimoto e a Doença de Graves.	Liu <i>et al.</i> , 2023
IL-17	Seu aumento já é conhecido em outras condições inflamatórias, mas foi observado que sua concentração está relacionada com a fibrose e atrofia dos tirócitos nos pacientes com TH.	Pyzik <i>et al.</i> , 2015
IFN	Altos níveis de IFN- γ , especialmente, podem desencadear a TH por meio da degradação da tireoglobulina e inibe produção da IL-4.	Zheng <i>et al.</i> , 2020
IL-4	Possui função na regulação imunológica e inflamatória, além de ser um inibidor apoptótico.	Rong-Hua <i>et al.</i> , 2014
Via IL-6/JAK/STAT3	Possui papel fundamental na regulação imunológica, secreção de citocinas e pode estar relacionada com altos títulos de autoanticorpos na Tireoidite.	Zheng <i>et al.</i> , 2020

Embora a genética seja essencial para o desenvolvimento de uma doença autoimune, os fatores ambientais também são importantes para sua manifestação, servindo como gatilhos para ativação de genes mutados. Na TH os fatores externos que influenciam na manifestação da doença podem estar relacionados com o excesso de consumo de iodo, deficiência de selênio, tabagismo, gravidez,

tratamentos anticâncer usando interferon-alfa e inibidores de tirosina quinase, e alguns estudos levando a hipótese da deficiência de vitamina D (Hiromatsu *et al.*, 2013; Ajjan e Weetman, 2015).

2.5 DIAGNÓSTICO DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO

Seguindo, o diagnóstico da Tireoidite é feito baseado em exames sorológicos, a partir da dosagem de T4 livre e total, TSH, detecção de altos títulos de anticorpos TPOAb e TgAb, e na avaliação clínica do paciente, por meio da anamnese e exame físico. Além disso, outras técnicas, como: punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e ultrassonografia (USG), são importantes para auxiliar na avaliação e diferenciação dos nódulos visíveis na maioria dos casos (Arraes *et al.*, 2021; Carvalho *et al.*, 2022). O primeiro passo de qualquer diagnóstico é feito a partir da história do paciente, sendo feita por um clínico ou especialista na área. A anamnese é uma etapa importante para detectar algum sintoma, predisposição genética ou notar alguma alteração anatômica ao fazer o exame físico do paciente. Embora seja necessária para o diagnóstico, no caso da TH os sintomas variam muito de indivíduo para indivíduo, podendo estar relacionada ao curso da doença ou por ausência de sintomas (Wang *et al.*, 2015).

Na fase inicial da TH pode observar um hipertireoidismo transitório, conhecido como Hashitoxicose, que ocorre devido ao dano estrutural das células foliculares gerado pelo infiltrado linfocítico, resultando no aumento dos hormônios na corrente sanguínea. O hipotireoidismo primário, a forma mais comum de diagnóstico, é estabelecido quando ocorre redução dos níveis de T4 e T3 livre ou total, às custas de um aumento significativo do TSH. Além disso, pode ter o quadro de hipotireoidismo subclínico, sendo determinado quando há níveis de T4 e T3 normais, porém TSH elevado (Hiromatsu *et al.*, 2013; Klubo-Gwiedzinska e Wartofski, 2022). De forma geral, pacientes com quadro de hipotireoidismo podem apresentar sintomas como: pele e cabelo seco, fadiga sem esforço físico pesado, perda da força muscular, ganho de peso e constipação, depressão, voz rouca, redução do

débito cardíaco, infertilidade e amenorreia, entre outros sintomas associados a redução hormonal nos tecidos alvos (Arraes *et al.*, 2021).

2.5.1 Métodos sorológicos

Após a abordagem clínica são feitos os testes sorológicos, embora sejam técnicas eficientes para o diagnóstico, possuem limitações como a padronização do valor de referência, tendo em vista a variação das concentrações devido ao estágio da doença e outros fatores externos já citados durante o estudo. Para classificar a doença tireoidiana como hiper ou hipo, é preciso dosar o nível de hormônios tireoidianos secretados. É preferível a dosagem do T4 livre e total, pois permanecem o organismo por maior tempo, tendo em vista que leva mais tempo para induzir a resposta metabólica do que o T3, além disso, o T4 é desidado para transformar em T3, logo, mesmo em quadros de hipotireoidismo, o nível de T3 pode está dentro dos valores de referência por determinado tempo (Carvalho *et al.*, 2022).

Em sequência, é feita a dosagem do TSH, importante marcador na avaliação da função, pois quando há redução dos hormônios da tireoide, o TSH é liberado a fim de estimular a produção hormonal. Em quadros de hipotireoidismo primário o padrão visto é: baixos níveis de T4 livre e total às custas de TSH elevado. Além disso, em casos de hipotireoidismo subclínico é possível detectar precocemente pela concentração de TSH (Oliveira *et al.*, 2018). Embora eficiente, a dosagem de TSH pode variar conforme o estágio da doença, estando reduzido na fase inicial e aumentado na fase final. Além das alterações com o curso da doença, o TSH pode variar com alguns fatores externos, como: tabagismo, obesidade, gestação e envelhecimento. Pacientes idosos tendem a ter TSH aumentado fisiologicamente, e por possuir outras condições concomitantes e uso de vários medicamentos, podem dificultar o diagnóstico apenas com avaliação clínica e dosagem hormonal (Arraes *et al.*, 2021).

Ademais, a investigação de antígenos próprios (TPOAb e TgAb) são fundamentais para o diagnóstico, principalmente o TPOAb, prevalente em cerca de 95% dos pacientes com TH, e TgAb, variando entre 60% a 80%. Entretanto, em alguns casos esse método não consegue ser tão eficiente, cerca de 5% a 10% dos pacientes com TH não apresentam soropositividade e em casos de hipotireoidismo subclínico, a detecção dos anticorpos têm redução de 50% (Carvalho *et al.*, 2022;

Klubo-Gwiezdzinska e Wartofski, 2022), além disso, pacientes com Doença de Graves (DG), além de apresentar sintomas semelhantes à fase de hipertireoidismo transitório vista nos pacientes com TH, podem ser soropositivos para TPOAb, cerca de 60% a 80%, podendo dificultar a investigação precoce da doença (Milo *et al.*, 2023).

2.5.2 Exames de imagens

Quando há presença de cistos ou nódulos, a USG e PAAF são importantes para identificar características malignas e investigar o infiltrado linfocítico na glândula, embora também tenham suas limitações. A ultrassonografia avalia o estado morfológico com base na captação do eco das ondas sonoras dos tecidos, sendo refletido em várias intensidades na imagem, além disso, pode ser avaliada por meio da escala de cinza, sendo interpretada por meio da cor, brilho, nitidez entre outros. O padrão radiológico visto em uma tireóide normal é marcado por contornos lisos, textura homogênea e ecogenicidade maior. Contrariamente, na TH a parte do infiltrado tende a reduzir a intensidade, já a parte fibrosa tende a aumentar, mantendo, portanto, como características radiológicas a perda da ecogenicidade, heterogeneidade, hipervascularidade e presença de pequenos cistos (Gelamo *et al.*, 2023; Sanyal *et al.*, 2014). Na figura 8 é possível observar as diferenças radiológicas de uma tireóide normal de outra com Tireoidite de Hashimoto.

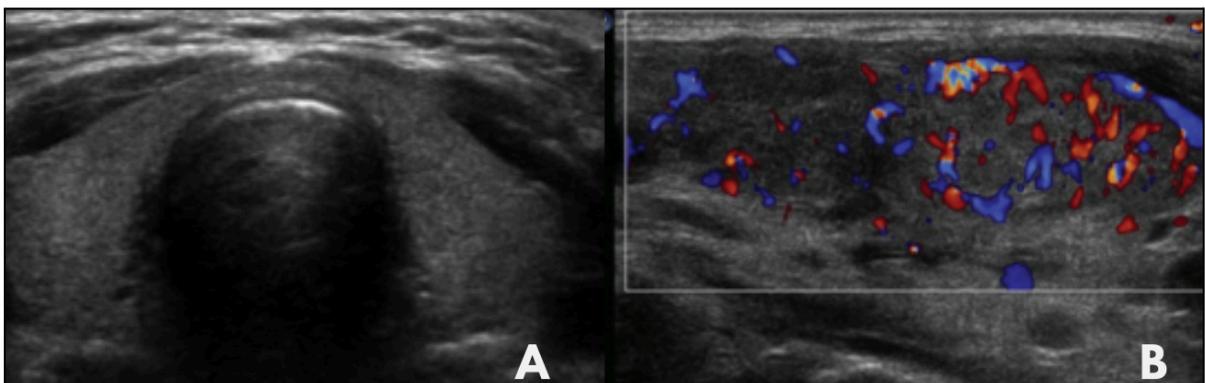


Figura 8. Comparação do padrão radiológico da tireóide normal e Tireoidite de Hashimoto. (A) - Padrão radiológico visto na glândula tireóide normal: imagem transversal da USG mostra a ecogenicidade homogênea do tecido normal da tiróide e a espessura normal do istmo. (B) - Padrão radiológico visto na Tireoidite de Hashimoto usando USG longitudinal com Doppler: paciente do sexo

feminino, 53 anos, apresentando uma “tiroide inchada” e parênquima tireoidiano difusamente heterogêneo com fluxo vascular anormal. **Fonte:** adaptado de Nachiappan et al., 2014.

Da mesma forma que a sorologia pode apresentar resultados ambíguos, a USG, em alguns casos atípicos, não consegue identificar características radiológicas para diferenciar o que é benigno do maligno, levando a interpretação errônea de malignidade em quadros com TH atípica, ou ainda, ignorar a presença de condições graves concomitantes com a Tireoidite, como no Linfoma Primário da Tireóide (Yang *et al.*, 2021).

2.5.3 Análise morfológica

A USG auxilia na investigação dos nódulos, sendo eficiente em grande parte dos casos, pois consegue identificar tamanho, vascularização, contornos, anatomia e presença de calcificações nos nódulos. Entretanto, possui limitações na diferenciação do que é maligno do benigno quando se analisa nódulos isoladamente, sendo necessário a complementação de outra técnica: a punção por agulha fina (PAAF) (Gelamo *et al.*, 2023).

A PAAF é um método considerado como padrão ouro para identificação de nódulos, embora seja uma técnica invasiva e cause incômodo durante o procedimento, com sensibilidade e especificidade de 82,14% e 93,22% respectivamente. A interpretação de seus resultados citológicos é baseado pelo Sistema Bethesda, o qual padroniza os diagnósticos a nível celular, assim como a conduta dos pacientes com nódulos, classificados em 6 categorias: não diagnóstico ou insatisfatório (Bethesda I), benigno (Bethesda II), atipia ou lesão folicular de significado indeterminado (Bethesda III), neoplasia folicular ou suspeita de neoplasia folicular (Bethesda IV), suspeita de malignidade (Bethesda V) e malignidade (Bethesda VI) (Reuters *et al.*, 2018).

No caso da Tireoidite de Hashimoto, embora cerca de 68% da população geral apresenta bóciós não palpáveis, a técnica se mostra eficiente, obtendo como padrão citológico a presença de células de Hurthle, infiltrado de células linfóides polimórficas, plasmócitos e escassez do colóide, visto anteriormente na figura 7. Entretanto, pode apresentar limitações no diagnóstico, algumas doenças podem apresentar infiltrado linfocítico difuso, como na TH, ou até mesmo coexistir com a

mesma, levando a possíveis erros no diagnóstico. Ademais, amostras classificadas como Bethesda I precisam ser repetidas, gerando incômodo ao paciente (Jankovic *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2015; Gelamo *et al.*, 2023).

2.6 ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS E MALIGNAS

A associação da Tireoidite de Hashimoto com outras condições, como: Diabetes do tipo 1, Adrenalite Autoimune, Lúpus Eritematoso, Síndrome de Sjogren e Miastenia grave, já é conhecida no meio científico (Kumar *et al.*, 2021). Entretanto, a relação entre TH com doenças linfoproliferativas e malignas geram ainda muitas dúvidas entre os pesquisadores. Embora associação não esteja totalmente compreendida, alguns estudos relatam prevalência significativa de condições como Carcinoma Papilífero (PTC) e doenças linfoproliferativas, principalmente os Linfomas Primários da Tireóide (PTL), em pacientes já diagnosticados com Tireoidite (Uhlíarova e Hajtman, 2018; Travaglino *et al.*, 2020; Chang *et al.*, 2021; Abdullah *et al.*, 2022; Charoenngam *et al.*, 2023)

Embora o Linfoma Primário da Tireóide seja uma condição com menos de 5% de malignidade, é preciso atenção no seu diagnóstico, pois a estratégia terapêutica difere de outras patologias e neoplasias da tireóide (Chang *et al.*, 2021). Hoje, o diagnóstico de PTL é feito através dos sinais clínicos visíveis, como bócio de rápido crescimento e sintomas relacionados, padrão histopatológico e pela técnica de ultrassonografia. Sabe-se que pacientes com tireoidite apresentam risco de cerca 40% a 80% maior de desenvolver linfoma primário da tireóide (PTL) do que pacientes que não possuem TH concomitante, sendo o mais prevalente o linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (MALT) e linfoma difuso de grandes células B (Travaglino *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2021).

Por outro lado, a relação com o Carcinoma Papilífero (PTC), câncer mais comum que acomete a tireoide, com prevalência de 80% e possuindo cerca de 23% de concordância com a TH (Abdullah *et al.*, 2022), é discutida e explicada por algumas hipótese. Alguns estudos defendem ser uma relação causa-efeito, onde a resposta inflamatória da TH gerar um efeito favorável para o desenvolvimento neoplásico, outros autores defendem a ideia de que o bócio, por ser um evento

hiperplásico, aumenta o risco de malignidade (Jankovic *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2015; Linh *et al.*, 2023). Por outro lado, outros trabalhos buscam defender essa associação por meio de mecanismos genéticos relacionados à via PI3K/Akt, rearranjos dos genes RET/PTC, gene p63, mutações no BRAF e aumento na expressão de mediadores imunológicos como CD98+, CD3+ e CD4+ (Jankovic *et al.*, 2013; Uhliarova e Hajtman, 2018; Abdullah *et al.*, 2022). Embora seja legítima a ideia de que há um risco maior de desenvolver doenças malignas em pacientes com Tireoidite de Hashimoto, não foi relatado de que a coexistência entre TH e doenças malignas, leve a um quadro ruim do paciente, pelo contrário, há demonstração de bom prognóstico nesses pacientes (Hiromatsu *et al.*, 2013).

2.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como visto anteriormente, o diagnóstico da TH baseia-se na investigação clínica e laboratorial, podendo ser complementado pela análise dos nódulos por meio da técnica de ultrassonografia convencional ou análise morfológica, e que embora sejam métodos eficientes, possuem algumas limitações, fazendo-se necessária a implementação de técnicas mais robustas para fazer um diagnóstico diferencial (Liu e Lin, 2015).

A citometria de fluxo (FC) é uma técnica baseada no uso de laser e fluorescência e possui o objetivo de separar, quantificar e identificar as células por meio de marcadores de proteína. O separador celular ativado por fluorescência (FACS) é o aprimoramento da FC, sendo mais rápido e específico para diferenciação celular com auxílio de anticorpos monoclonais fluorescentes, conseguindo separar o grupo celular pelo volume e complexidade, por exemplo (Braga *et al.*, 2016). Embora seja uma técnica promissora, não é usada no diagnóstico de doenças tireoidianas, como a Tireoidite de Hashimoto, entretanto, sabe-se que sua utilização é de suma importância para validar possíveis marcadores imunológicos relacionados a TH. Da mesma forma, a imuno-histoquímica (IHQ) é uma técnica bastante usada na pesquisa e no diagnóstico de outras condições, como doenças neoplásicas e infecciosas, permitindo o estabelecimento do prognóstico do paciente e tratamento adequado (Ferro, 2014). Mesmo não sendo utilizadas no diagnóstico, apresentam grande potencial para auxiliar no diagnóstico

da TH, pois permite identificar possíveis marcadores envolvidos na patogênese, além de contribuir com o diagnóstico diferencial (Liu e Lin., 2015). Além disso, estudos defendem o refinamento da técnica já usada, a ultrassonografia, melhorando a capacidade de identificar nódulos e diferenciá-los, enfrentando, continuam em processo de investigação (Wang *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as características fenotípicas da Tireoidite de Hashimoto, identificando fatores que influenciam seu surgimento e compreendendo sua associação com doenças malignas e linfoproliferativas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar potenciais marcadores genéticos e imunológicos associados à Tireoidite de Hashimoto.
- Analisar criticamente as atuais metodologias de diagnóstico utilizadas na Tireoidite de Hashimoto, identificando suas limitações.
- Avaliar a possível relação entre a Tireoidite de Hashimoto e o desenvolvimento de doenças linfoproliferativas e carcinoma papilífero da tireoide.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo é uma revisão integrativa ao qual foram analisados artigos científicos relacionados a Tireoidite de Hashimoto, levando em consideração sua manifestação clínica e laboratorial, aspectos imunológicos e genéticos, além da relação com doenças linfoproliferativas e carcinoma papilífero. A busca por dados bibliográficos foi feita nas principais bases de dados científicos como Science direct, CAPES, Google acadêmico, PubMed e MedLine, estando eles na língua portuguesa, inglesa e espanhola, e publicados entre os anos de 2013 e 2024 (últimos 11 anos).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos artigos encontrados nos principais bancos de dados científicos citados anteriormente com os descritores catalogados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): doenças da glândula tireóide, Tireoidite Autoimune, diagnóstico diferencial, imunofenotipagem e imunohistoquímica; respeitando os critérios de inclusão estabelecidos: tempo de publicação estar entre os últimos 11 anos (2013 a 2024), escritos nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, relacionados com o tema pesquisado após leitura de títulos e resumos, trabalhos científicos completos e com publicação livre em periódicos online. Além disso, foram selecionados artigos que tiveram qualis de B1 para cima e pelo índice h5 >30. Dessa forma, pesquisas incompletas ou privadas, que não foram publicados nos últimos 11 anos (2013 a 2024) e artigos duplicados, foram excluídas do estudo. Na figura 9 está o fluxograma da seleção dos artigos para elaboração do trabalho.

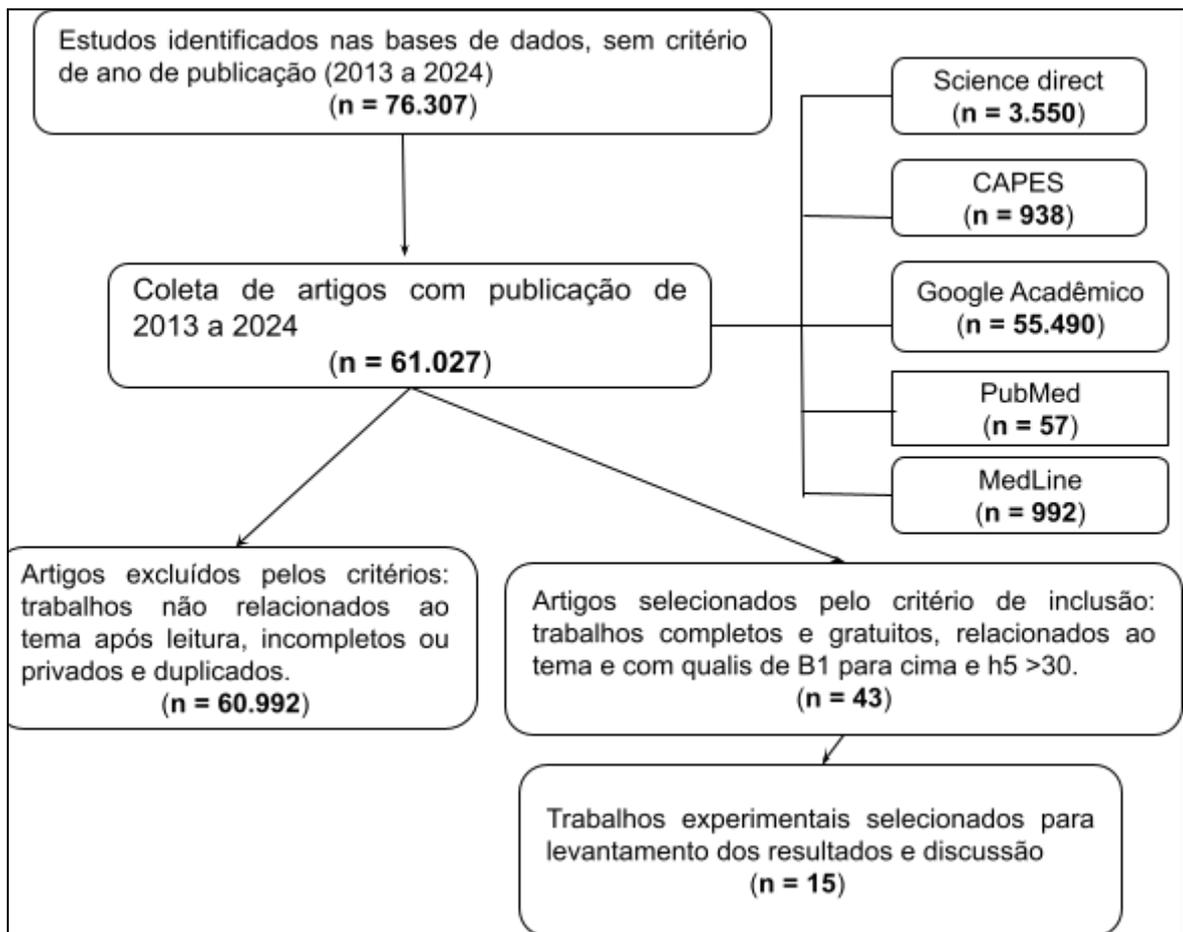


Figura 9. Fluxograma da seleção de artigos.

5 RESULTADOS

Dentre os 43 artigos selecionados para o estudo, apenas 15 trabalhos foram estudos experimentais e relatos de casos, sendo, portanto, selecionados para elaboração dos resultados e discussão. Apenas 9 artigos abordaram sobre diagnóstico da Tireoidite de Hashimoto, onde 5 concordavam sobre a necessidade de implementar novas técnicas laboratoriais para o diagnóstico da tireoidite, sendo a favor da inclusão de novas técnicas ou aprimoramento dos métodos imunológicos. Por outro lado, 4 dos 9 artigos defendiam a eficácia no diagnóstico convencional da TH, entretanto, relataram necessidade de aprimoramento das técnicas para melhor diagnóstico.

Dos 15 artigos selecionados, 6 trabalhos divididos em estudo experimental e

relato de caso, abordam a relação da Tireoidite de Hashimoto com doenças linfoproliferativas e malignas, sendo 3 apresentando relação da TH com carcinoma papilífero e os outros 3 demonstrando relação com linfoma primário da tireóide, especialmente linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (MALT) e linfoma difuso de grandes células B. Entretanto, nenhum artigo demonstrou total compreensão sobre a relação das doenças linfoproliferativas com a TH, demonstrando a necessidade de estudar mais sobre o tema. A organização dos artigos que demonstram importância do diagnóstico diferencial para TH e os que apresentam limitações e necessidade de aprimoramento das técnicas, embora defendam sua eficácia, estão descritos nos quadros 1 e 2, respectivamente. Já os artigos que defendem a associação da TH com doenças linfoproliferativas e malignas, foram organizados no quadro 3.

Quadro 1 - Artigos que relatam a importância de um diagnóstico diferencial para TH.

Autor, ano	Objetivo	Metodologia	Resultados
Coppola et al., 2017	Explorar o potencial imunossupressor das células-tronco limbares semelhantes a fibroblastos humanos (f-LSCs) em linfomonócitos circulantes coletados de doadores saudáveis e pacientes com TH.	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Defendeu o uso de novas técnicas para o diagnóstico e abordagem terapêutica da Tireoidite, como citometria de fluxo (FACS) e reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa quantitativa (qRT-PCR), pois no experimento usando f-LSCs notou-se sua capacidade de inativar os linfócitos T reativos usando as duas técnicas para avaliação.
Cui et al., 2019	Avaliar métodos de diagnósticos eficientes para diferenciar Tireoidite de Hashimoto em sua fase inicial (hipertireoidismo) da Doença de Graves.	Estudo retrospectivo	Demonstrou que os métodos sorológicos para detectar os anticorpos, embora sejam eficientes em grupos de pacientes mais avançados, não são clinicamente viáveis para diagnóstico precoce. Concluindo a importância de implementar novas formas para diagnóstico diferencial e demonstrando a curva de ROC como alternativa para determinar parâmetros de análise.
Zheng et al., 2020	Identificar genes e vias relacionadas com a patogênese da Tireoidite de	Estudo retrospectivo	Identificou dez possíveis genes (GLC1, IGJ, CXCL9, CD52, RGS1,

	Hashimoto, por meio da bioinformática.		EVI2B, CD48, LCP1, CD53 e CD37) relacionados com a TH e quatro vias-chaves (via IL-6/JAK/STAT3, interferons gama e alfa e resposta inflamatória) para a condição. Concluindo necessidade de mais estudos e implementação de novas técnicas para diagnóstico diferencial da doença.
Espenbetova et al., 2022	Investigar a heterogeneidade de epítomos reconhecidos por anti-TPO em pacientes com tireoidite de Hashimoto (TH), doença de Graves (DG) e síndrome de sobreposição.	Estudo transversal	O trabalho defendeu a aplicação do diagnóstico diferencial para melhor conduta do paciente, especialmente pelo estudo dos epítomos do TPOAb, tendo em vista que as duas principais doenças autoimunes da tireoide (DG e TH) possuem prevalência desse antígeno.
Wang et al., 2022	Avaliar eficácia no diagnóstico de condições, como: carcinoma papilar esclerosante difuso da tireóide, carcinoma papilar e tireoidite de hashimoto. Usando técnicas de PAAF, elastografia e detecção do BRAF V600E.	Estudo retrospectivo	Identificou que há erros nos diagnósticos de pacientes com carcinoma papilar esclerosante difuso da tireoide, sendo muitas vezes confundidos com TH por possuírem semelhanças radiológicas. Além disso, demonstrou eficácia na elastografia e detecção do BRAF V600E.

Quadro 2 - Artigos que defendem os atuais métodos de diagnóstico da TH, com aprimoramento das técnicas.

Autor, ano	Objetivo	Metodologia	Resultados
Wang et al., 2015	Avaliar o potencial diagnóstico diferencial da rigidez da lesão avaliada pela razão do índice de deformação sonoelastográfica (SR) para nódulos tireoidianos coexistentes com TH.	Estudo observacional analítico	O estudo mostrou eficiência na técnica de elastografia para identificação e diferenciação de nódulos benignos e malignos da tireoide, embora a USG ainda seja uma opção de escolha para avaliação dos nódulos por imagem.
Reuters et al., 2018	Demonstrar eficácia do Sistema Bethesda para classificar nódulos tireoidianos.	Estudo retrospectivo	O trabalho demonstrou a eficiência da técnica da PAAF juntamente com o Sistema Bethesda.

Yang et al., 2021	Investigar o desempenho da ultrassonografia com contraste (CEUS) no diagnóstico diferencial da TH em pacientes com linfoma primário da tireoide concomitante.	Estudo de avaliação de testes	de de	O estudo fez comparativo entre a USG e ultrassonografia com contraste (CEUS), demonstrando que o aprimoramento da técnica da de ultrassonografia se destaca em casos onde há correlação da Tireoidite com Linfoma primário da tireoide.
Han et al., 2022	Avaliar eficácia do uso da ecogenicidade para diagnóstico de nódulos tireoidianos.	Estudo de avaliação de testes	de de	Demonstrou limitações no uso a ecogenicidade para diferenciar nódulos benignos de malignos, defendendo, portanto, a escala de cinza da ultrassonografia para diferenciação dos nódulos.

Quadro 3 - Artigos que relacionam à TH com doenças linfoproliferativas e malignas

Autor, ano	Objetivo	Metodologia	Resultados
Uhliarova et al., 2018	Determinar a prevalência da coexistência de carcinoma de tireoide e tireoidite de Hashimoto em material histopatológico de pacientes tireoidectomizados.	Estudo retrospectivo	O trabalho demonstrou prevalência do Carcinoma Papilífero da tireoide em pacientes com Tireoidite de Hashimoto. Além disso, destaca os possíveis genes relacionados, como o rearranjo RET/PTC e o p63.
Sulaieva et al., 2020	Esclarecer mecanismos imunomediados de TH coexistente, que podem influenciar a progressão do PTC.	Estudo retrospectivo	O estudo demonstrou relação da Tireoidite com Carcinoma papilífero, demonstrando mecanismos imunológicos coexistentes nessas duas condições.
Travaglino et al., 2020	Determinar relação da Tireoidite de Hashimoto com linfoma primário da tireoide.	Meta-análise	Demonstrou relação causal entre pacientes com Tireoidite de Hashimoto e linfoma primário da tireoide, principalmente do tipo linfoma do tecido linfoide associado à mucosa.
Degabriel et al., 2021	Relatar relação da Tireoidite de Hashimoto com linfoma primário da tireoide.	Relato de caso	O relato mostrou caso de paciente do sexo feminino, 72 anos e diagnosticada previamente com TH. Após um período de tratamento apresentou uma

			massa na tireoide sendo diagnosticada com linfoma primário da tireoide.
Lv et al., 2023	Relatar complicação no quadro de linfoma difuso de grandes células B originado na glândula tireoide, devido à presença da tireodite de Hashimoto.	Relato de caso	O estudo de caso demonstra dificuldade em caracterizar o diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B em paciente do sexo masculino, devido à associação com Tireoidite de Hashimoto.
Sun et al., 2023	Analisar as diferenças e similaridades do mecanismo metabólico do PTC em histórico normal e TH, e explorar a relação entre TH e PTC.	Estudo observacional analítico	O estudo mostrou que os tecidos com PTC e HT apresentaram vias metabólicas distintas em relação aos tecidos saudáveis, incluindo a biossíntese de aminoacil-tRNA e o metabolismo de glicina e serina. Nos tecidos com PTC, observou-se maior expressão de proteínas ligadas ao metabolismo de serina e glicina.

6 DISCUSSÃO

6.1 DIAGNÓSTICO DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO

A Tireoidite de Hashimoto (TH) é uma doença autoimune da tireoide que apresenta desafios significativos em seu diagnóstico e manejo clínico. Seu diagnóstico, atualmente, baseia-se na avaliação clínica e laboratorial, sendo feita dosagem de T4 livre, TSH, antígenos próprios (anti-Tireoglobulina e anti-Tireoperoxidase), além da investigação de nódulos pela punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e ultrassonografia (USG). Embora sejam métodos eficientes para avaliação da função tireoidiana e diferenciação de processos reacionais e malignos, possuem limitações que podem levar a um diagnóstico errôneo, seja pela dificuldade em estabelecer um valor de referência dos métodos sorológicos, tendo em vista que pode alterar com idade, sexo, gestação ou uso de medicações, e por conta da associação com outras condições patológicas da tireóide. Sabendo disso, se faz

necessária a implementação de novas técnicas para fazer um diagnóstico diferencial, visando identificar a TH precocemente, além de avaliar associação com outras condições, tendo em vista a prevalência da TH com doenças linfoproliferativas e malignas e as limitações dos atuais métodos de diagnóstico apresentadas nesse estudo (Arraes *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2024).

Embora o uso de técnicas sorológicas para fazer o diagnóstico da Tireoidite seja eficiente, existem limitações, como por exemplo a padronização do valor de referência, tendo em vista que há variação na sua concentração relacionados com idade do paciente, estágio da doença e fatores externos. Estudos feitos por Cui *et al.*, 2019 demonstrou que os métodos sorológicos, embora sejam eficientes para um grupo de pacientes, não são clinicamente viáveis quando usados sozinhos para detectar a TH precocemente (Cui *et al.*, 2019). Apesar do estudo de Arraes *et al.*, 2021 defender a eficácia dos atuais métodos de diagnóstico, o trabalho relata que pacientes idosos tendem a ter TSH aumentado fisiologicamente, e por possuir outras condições concomitantes e uso de vários medicamentos, podem dificultar o diagnóstico apenas com avaliação clínica e dosagem hormonal (Arraes *et al.*, 2021). Além disso, o padrão visto nos exames sorológicos e manifestação clínica da TH em sua fase inicial (hipertireoidismo transitório), pode se assemelhar muito com a Doença de Graves. Um estudo feito por Espenbetova *et al.*, 2022 demonstrou que há presença de antígenos próprios TPOAb e TgAb em pacientes com a Doença de Graves e não só em pacientes com Tireoidite de Hashimoto, como se pensava. Cerca de 60% a 80% podem apresentar soropositividade para TPOAb, dificultando ainda mais a diferenciação e identificação da TH na sua fase inicial (Espenbetova *et al.*, 2022).

Trabalhos publicados por Coppola *et al.*, 2017 e Zheng *et al.*, 2020 sustentam a eficácia da implementação da imunofenotipagem e bioinformática para investigação da TH, visto que em pesquisas acadêmicas para compreender os mecanismos imunológicos da doença, as técnicas foram eficientes para avaliar marcadores genéticos e imunológicos presentes em grupos específicos de pacientes (Coppola *et al.*, 2017; Zheng *et al.*, 2020). Outro trabalho feito por Wang *et al.*, 2022 defendeu o uso de alternativas complementares aos métodos atuais, como o uso da elastografia e detecção do BRAF V600E para melhor diferenciação do Carcinoma Papilar Esclerosante Difuso da tireoide (DSV-PTC) e da Tireoidite de Hashimoto,

tendo em vista que cerca de 88% dos pacientes do estudo com DSV-PTC foram diagnosticados erroneamente com TH pelos métodos atuais (Wang *et al.*, 2022).

Por outro lado, trabalhos realizados por Wang *et al.* 2015; Yang *et al.*, 2021 e Han *et al.*, 2022 defenderam o uso das técnicas radiológicas como padrão ouro para identificação e diferenciação de nódulos benignos e malignos da tireóide, entretanto, relataram importância do aprimoramento da técnica e avaliação. Os trabalhos publicados por Wang *et al.*, 2015 e Yang *et al.*, 2021 fizeram um comparativo da técnica de ultrassonografia convencional com elastografia e ultrassonografia com contraste (CEUS), demonstrando eficácia superior para diferenciar nódulos malignos de benignos da elastografia e CEUS do que a técnica de ultrassonografia convencional, tendo em vista que a elastografia é uma técnica que mede o grau de distorção do tecido do nódulo, ampliando a especificidade e sensibilidade da técnica de ultrassonografia. Já a CEUS demonstrou grande eficiência na diferenciação de pacientes com Tireoidite e Linfoma Primário da tireóide, demonstrando sensibilidade de 83,9% e especificidade de 85,9% (Wang *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2021). Já o estudo de Han *et al.*, 2022 comparou o padrão de avaliação dos nódulos tireoidianos, demonstrando que a avaliação pela escala de cinza da ultrassonografia é superior à ecogenicidade, pois conseguiu diferenciar com maior precisão Microcarcinomas Papilares da tireóide de Micronódulos benignos estando associados ou não com Tireoidite de Hashimoto (Han *et al.*, 2022). Por outro lado, estudo feito por Reuters *et al.*, 2018 defendeu que a PAAF é considerada padrão ouro para diferenciar causas reacionais e malignas, além de conseguir diferenciar pacientes com DG de pacientes com TH, pois usa o Sistema Bethesda como padrão de análise citopatológica, mantendo a segurança no diagnóstico. Embora existam casos de nódulos atípicos em que a implementação de uma nova técnica associada com a PAAF aumentaria sua especificidade e sensibilidade (Reuters *et al.*, 2018).

6.2 ASPECTOS GENÉTICOS E IMUNOLÓGICOS

Os fatores genéticos desempenham um papel crucial no desequilíbrio da autotolerância nas doenças autoimunes, incluindo a Tireoidite de Hashimoto (TH).

Estudos com gêmeos homozigotos e heterozigotos reforçam a influência da hereditariedade no desenvolvimento da TH, com 80% dos gêmeos homozigotos apresentando autoanticorpos e maior prevalência da doença comparado aos heterozigotos. Embora a patogênese da TH ainda seja complexa e não totalmente compreendida, sabe-se que a inflamação crônica e a subsequente lesão glandular são mediadas por linfócitos T e B, além de citocinas que recrutam macrófagos para destruir células foliculares (Hiromatsu *et al.*, 2013; Kumar *et al.*, 2021). Ademais, além de marcadores como os antígenos próprios TPOAb e TgAb, foi identificado em alguns estudos polimorfismos em genes específicos em grupos de pacientes com TH, além da ausência ou baixa expressão de outros fatores imunológicos com função de controlar a autoimunidade (Hiromatsu *et al.*, 2013; Rong-Hua *et al.*, 2014; Ajjan e Weetman, 2015; Pyzik *et al.*, 2015; Coppola *et al.*, 2017; Zheng *et al.*, 2020; Stensland *et al.*, 2022).

Stensland *et al.*, 2022 notou alterações nos genes do sistema de antígeno leucocitário humano (HLA), considerado um fator importante para desenvolver TH, pois podem influenciar nas ligações de peptídeos patogênicos na tireoide, levando ao aumento de risco para TH (Stensland *et al.*, 2022). Ademais, um estudo conduzido por Hiromatsu *et al.*, 2013 identificou a presença do gene HLA-DR3 em aproximadamente 90% dos pacientes com TH, sendo 60% pediátricos e 30% adultos. O estudo também revelou uma redução do antígeno 4 das células T citotóxicas (CTLA-4) e da proteína tirosina fosfatase, codificada pelo gene não receptor 22 (PTPN22), ambos reguladores negativos cruciais das funções imunológicas ligadas às células T em pacientes com TH (Hiromatsu *et al.*, 2013). Pyzik *et al.*, 2015 demonstrou a associação entre a TH e a depleção de células T regulatórias (Tregs) ligadas ao CD4+, que atuam na modulação da resposta imunológica por meio do contato celular direto e da expressão de CD25, associado ao fator de transcrição Foxp3 (Pyzik *et al.*, 2015).

Durante muito tempo a explicação para as doenças autoimunes da tireoide era justificada pelo desequilíbrio das células T auxiliares do tipo 1 (Th1) e do tipo 2 (Th2), isso porque a Th1 pode estar associada ao processo apoptótico e destrutivo visto na TH, por meio da produção de interferon gama (IFN- γ), que consequentemente inibe a transcrição do gene da interleucina 4 (IL-4), já o Th2 serve como gatilho para produção do gene Gata-3, promovendo a expressão da IL-4 e inibição do IFN- γ . Um estudo feito por Liu *et al.*, 2023 descreveu que na Doença

de Graves existe maior expressão do Th2 que na Tireoidite de Hashimoto, entretanto, continua sendo debatido essa relação. Outros fatores vistos são: a alta concentração da interleucina 17 (IL-17) em pacientes com inflamação focal significativa, que pode ser explicado pela concentração de leptina pró-inflamatória encontrada nesses pacientes, sugerindo que a mesma induz proliferação de linfócitos T e aumenta a expressão de Th17 (Liu *et al.*, 2023). Além disso, Zheng *et al.*, 2020 identificou que vias como IL-6/JAK/STAT3 podem ser essenciais na Tireoidite, uma vez que desempenham um papel crucial na regulação imunológica e na produção de citocinas, sendo o STAT3 possivelmente associado a títulos elevados de autoanticorpos na doença (Zheng *et al.*, 2020). O resumo de todos os possíveis marcadores genéticos e imunológicos relacionados com a TH estão na tabela 1.

6.3 ASSOCIAÇÃO DA TH COM DOENÇAS MALIGNAS E LINFOPROLIFERATIVAS

A associação da Tireoidite de Hashimoto com outras condições, como: Diabetes do tipo 1, Adrenalite Autoimune, Lúpus Eritematoso, Síndrome de Sjogren e Miastenia grave, já é conhecida no meio científico (Kumar *et al.*, 2021). Entretanto, a relação entre TH com doenças linfoproliferativas e malignas geram ainda muitas dúvidas entre os pesquisadores. Trabalhos publicados por Uhliarova *et al.*, 2018, Sulaieva *et al.*, 2020 e Sun *et al.*, 2023 demonstram que há uma relação entre a TH e PTC, não sendo apenas uma relação ao acaso, mas existindo a presença nesses grupos de pacientes com TH e PTC com fatores genéticos e metabólicos, como: rearranjo RET/PTC, gene p63, mutações no BRAF e alteração no metabolismo de glicina e serina (Uhliarova *et al.*, 2018; Sulaieva *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2023).

A meta-análise publicada por Travaglino *et al.*, 2020 demonstrou relação de pacientes com linfoma tireoidiano primário com a Tireoidite de Hashimoto. Sabe-se que pacientes com tireoidite apresentam risco de cerca 40% a 80% maior de desenvolver linfoma primário da tireóide (PTL) do que pacientes que não possuem TH concomitante, sendo o mais prevalente o linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (MALT) e linfoma difuso de grandes células B (Travaglino *et al.*, 2020). Embora não tenham feito estudo experimental, Degabriel *et al.*, 2021 e Lv *et al.*, 2023 relataram casos de pacientes, um do sexo feminino e outro do sexo masculino, já diagnosticados com TH e em tratamento, após um período apresentaram

positividade para marcadores imunológicos de PTL, demonstrando dificuldade no diagnóstico final por possuírem a TH concomitante, tendo em vista que o linfoma não possui manifestações específicas, embora já saiba que a TH é um fator de risco para a condição (Degabriel *et al.*, 2022; Lv *et al.*, 2023). Mesmo que alguns artigos demonstrem relação da TH com doenças malignas e linfoproliferativas, essa relação ainda não está totalmente compreendida, sendo necessários estudos com uma amostragem maior e descentralizada para identificar se o surgimento dessas doenças são consequências da TH ou são concomitantes à ela.

7 CONCLUSÃO

- Conclui-se que há necessidade do refinamento das técnicas e implementação de novos métodos para o diagnóstico diferencial de quadros atípicos.
- Técnicas como imuno-histoquímica, imunofenotipagem e bioinformática se mostraram promissoras, pois conseguem identificar possíveis marcadores imunológicos e genéticos da TH.
- Há presença de estudos e relatos de casos demonstram que há associação da TH com doenças linfoproliferativas e malignas.

REFERÊNCIAS

- ABDULLAH, A. M. *et al.* Synchronous occurrence of papillary thyroid microcarcinoma, medullary thyroid carcinoma and Hashimoto thyroiditis in a single thyroid: A case report with literature review. **International journal of surgery case reports**, v. 93, p. 106888–106888, 1 abr. 2022.
- AJJAN, R. A.; WEETMAN, A. P. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. **Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme**, v. 47, n. 10, p. 702–10, 2015.
- ARRAES, G. *et al.* Tireoidite de Hashimoto. In: MOREIRA, Lyslian Joelma Alves; FREITAS, Guilherme Barroso L. **Endocrinologia e Imunologia: O caminho para compreender as doenças metabólicas, hormonais e autoimunes**. Irati: Editora Pasteur, p.193-1997, 2021.
- BRAGA, K. M. DA S. *et al.* Citometria de Fluxo: Histórico, princípios básicos e aplicações em pesquisa. **Enciclopédia Biosfera**, v. 13, n. 23, p. 304–319, 22 jun. 2016.
- CARVALHO, G. A. DE; PEREZ, C. L. S.; WARD, L. S. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, n. 3, p. 193–204, abr. 2013.
- DE CARVALHO, I. L. *et al.* Tireoidite de Hashimoto como etiologia prevalente de hipotireoidismo primário: aspectos etiopatogênicos, métodos diagnósticos e condutas terapêuticas / Hashimoto thyroiditis as a prevalent etiology of primary hypothyroidism: etiopathogenic aspects, diagnostic methods and therapeutic conduct. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 7, p. 52525–52536, 20 jul. 2022.
- CHANG, D. J.; MOSAFERI, T.; KIM, S. S. R. Primary Thyroid Lymphoma: Maintaining Diagnostic Scrutiny. **Journal of the Endocrine Society**, v. 5, p. 897–898, 1 maio 2021.
- CHAROENNGAM *et al.* Thyroid Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma Presenting as Intermediate-risk Thyroid Nodule with Positive KRAS Mutation. **AACE Clinical Case Reports**, v. 9, n. 2, p. 44–47, 1 mar. 2023.
- COPPOLA, A. *et al.* Human limbal fibroblast-like stem cells induce immune-tolerance in autoreactive T lymphocytes from female patients with Hashimoto's thyroiditis. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 8, n. 1, 3 jul. 2017.
- CUI, Z. *et al.* Establishment of clinical diagnosis model of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, 7 jan. 2019.
- DEGABRIEL, D. *et al.* Association of Hashimoto's Thyroiditis and Burkitt Lymphoma: A Rare Condition to Be Considered. **Praxis**, v. 110, n. 14, p. 812–815, out. 2021.

ESPENBETOVA, M. *et al.* Epitopes specificity of antibodies to thyroid peroxidase in patients with Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and overlap-syndrome. **Journal of Clinical & Translational Endocrinology**, v. 27, p. 100293, mar. 2022.

FERREIRA, F. *et al.* Prevalence of thyroid dysfunctions in patients attended at the Clinical Laboratory of the Military Police Hospital of the Goiás State in the period from 2015 to 2016. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 1, 2018.

FERRO, A. B. **Imunohistoquímica**. [S.l.: s. n.], 2014.

GELAMO, I. *et al.* Diagnósticos de nódulos tireoidianos no ambulatório especializado da Faculdade de Medicina de Jundiaí. **Studies in Health Sciences**, v. 4, n. 4, p. 1503–1521, 6 dez. 2023.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. Hormônios Metabólicos da Tireóide. In: HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. p. 977-989.

HAN, Z. *et al.* Ultrasound gray scale ratio for differential diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma from benign micronodule in patients with Hashimoto's thyroiditis. **BMC Endocrine Disorders**, v. 22, n. 1, 22 jul. 2022.

HIROMATSU, Y.; SATOH, H.; AMINO, N. Hashimoto's Thyroiditis: History and Future Outlook. **Hormones**, v. 12, n. 1, p. 12–18, jan. 2013.

JANKOVIC, B.; LE, K. N.; HERSHMAN, J. M. Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Carcinoma: Is There a Correlation? **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 2, p. 474–482, 4 jan. 2013.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J.; ABRAHAMSOHN, P. Glândulas Endócrinas. In: JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J.; ABRAHAMSOHN, P. **Histologia Básica**. 13ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 1363-1397.

KLUBO-GWIEZDZINSKA, J.; WARTOFSKY, L. Hashimoto thyroiditis: An evidence-based guide: Etiology, diagnosis and treatment. **Polish Archives of Internal Medicine**, v. 132, n. 3, 3 mar. 2022.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. A. O Sistema Endócrino. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. A **Robbins & Cotran - Patologia Básica**. 10ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. p. 934

LIU, H.; LIN, F. Application of Immunohistochemistry in Thyroid Pathology. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 139, n. 1, p. 67–82, 1 jan. 2015.

LIU, L. *et al.* Clinical differences between IgG4 Hashimoto's thyroiditis and primary thyroid lymphoma. **European Thyroid Journal**, v. 11, n. 3, 1 jun. 2022.

LIU, Y.; LIU, X.; WU, N. A Review of Testing for Distinguishing Hashimoto's Thyroiditis in the Hyperthyroid Stage and Grave's Disease. **International Journal of General Medicine**, v. 16, p. 2355–2363, 1 jun. 2023.

- LI, Y. *et al.* Exploring the diagnostic value of endothelial cell and angiogenesis-related genes in Hashimoto's thyroiditis Based on transcriptomics and single cell RNA sequencing. **Archives of biochemistry and biophysics**, p. 110013–110013, 1 abr. 2024.
- LINH, N. *et al.* Ought to the changes within the immunophenotype of solid cell nests (SCNs) and follicular cells in hashimoto's thyroiditis be considered as premalignant lesions? **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 27, n. 1, p. 37–37, 1 jan. 2023.
- LV, J.; YU, T.; YIN, W. [Diffuse large B-cell lymphoma of thyroid invading the superior mediastinum with hashimoto's thyroiditis: a case report and literature review]. **PubMed**, v. 37, n. 9, p. 755–758, 1 set. 2023.
- MEZZOMO, T. R.; NADAL, J. Efeitos dos nutrientes e substâncias alimentares na função tireoidiana e no hipotireoidismo. **DEMETERA: Alimentação, Nutrição & Saúde**, v. 11, n. 2, 22 fev. 2016.
- MILO, T. *et al.* Autoimmune thyroid diseases as a cost of physiological autoimmune surveillance. **Elsevier Ltd**, v. 44, n. 5, p. 365–371, 1 abr. 2023.
- OLIVEIRA, V.; MALDONADO, R. R. Hipotireoidismo e Hipertireoidismo - Uma revisão sobre as disfunções tireoidianas. **Interciência & Sociedade**, v. 3, n. 2, p. 36-44, 2014.
- OTSUKA, Y. *et al.* Hashimoto's thyroiditis and primary thyroid lymphoma. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 113, n. 9, p. 691–692, 9 jan. 2020.
- PILLAI, S.; DEBONO, M. Physiology of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. **Surgery (Oxford)**, v. 42, n. 4, p. 209–223, 1 abr. 2024.
- PYZIK, A. *et al.* Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far? **Journal of Immunology Research**, v. 2015, p. 1–8, 2015.
- REUTERS, K. B. *et al.* Bethesda Classification and Cytohistological Correlation of Thyroid Nodules in a Brazilian Thyroid Disease Center. **European Thyroid Journal**, v. 7, n. 3, p. 133–138, 2018.
- SONG, R. H. *et al.* Different levels of circulating Th22 cell and its related molecules in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. **PubMed**, v. 7, n. 7, p. 4024–31, 1 jan. 2014.
- ROLLER, L. DE F. *et al.* Tireoidite de Hashimoto: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 6, p. 28823–28829, 20 nov. 2023.
- SANYAL, D. Spectrum of Hashimoto's thyroiditis: clinical, biochemical & cytomorphologic profile. **The Indian journal of medical research**, v. 140, n. 6, p. 710–2, 2014.
- STENSLAND, Z. C. *et al.* Peripheral immunophenotyping of AITD subjects reveals alterations in immune cells in pediatric vs adult-onset AITD. **iScience**, v. 25, n. 1, p. 103626–103626, 1 jan. 2022.

SULAIEVA, O. *et al.* Hashimoto's thyroiditis attenuates progression of papillary thyroid carcinoma: deciphering immunological links. **Heliyon**, v. 6, n. 1, p. 3077, jan. 2020.

SUN, D. *et al.* Experimental study on changes in metabolic mechanism of papillary thyroid carcinoma complicated with Hashimoto's thyroiditis. **Heliyon**, v. 9, n. 10, p. 20661–20661, 1 out. 2023.

TRAVAGLINO, A. *et al.* Hashimoto Thyroiditis in Primary Thyroid Non-Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 153, n. 2, p. 156–164, 2 jan. 2020.

UHLIAROVA, B.; HAJTMAN, A. Hashimoto's thyroiditis – an independent risk factor for papillary carcinoma. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 84, n. 6, p. 729–735, nov. 2018.

WANG, J. *et al.* Diagnostic value of strain ratio measurement in differential diagnosis of thyroid nodules coexisted with Hashimoto thyroiditis. **PubMed**, v. 8, n. 4, p. 6420, 1 jan. 2015.

WANG, X. *et al.* Differential diagnosis of diffuse sclerotic thyroid papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis using fine-needle aspiration cytology, BRAF^{V600E}, and ultrasound elastography. **Journal of Clinical Ultrasound**, v. 50, n. 7, p. 942–950, 2 jul. 2022.

YANG, L. *et al.* Contrast-Enhanced Ultrasound in the Differential Diagnosis of Primary Thyroid Lymphoma and Nodular Hashimoto's Thyroiditis in a Background of Heterogeneous Parenchyma. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 7 jan. 2021.

ZHENG, L. *et al.* Bioinformatics analysis of key genes and pathways in Hashimoto thyroiditis tissues. **Bioscience Reports**, v. 40, n. 7, jul. 2020.