
**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE SELÊNIO EM INDIVÍDUOS COM
TIREOIDITE DEHASHIMOTO**

**EFFECTS OF SELENIUM SUPPLEMENTATION IN INDIVIDUALS WITH
HASHIMOTO'S DISEASE**

Carina Laureano Nicastro Kaminagakura*
Lucievelyn Marrone**

RESUMO

A Tireoidite de Hashimoto é uma doença autoimune, com etiologia multifatorial, onde em seus gatilhos ambientais se destaca a alimentação, sobretudo a ingestão adequada de selênio. O selênio é um nutriente essencial para a síntese e ação dos hormônios tireoidianos e para o sistema antioxidante. Em casos de deficiência de selênio, aumentam-se as espécies reativas de oxigênio, levando à danos foliculares da glândula, ativando o sistema imune e ocasionando a piora da Tireoidite de Hashimoto. O objetivo desta pesquisa foi investigar as evidências científicas sobre os efeitos da suplementação de selênio em indivíduos com Tireoidite de Hashimoto; a fim de avaliar a sua relação com os níveis de hormônios tireoidianos e a produção de anticorpos contra as estruturas celulares da tireoide peroxidase, verificando se os níveis adequados do mineral refletem na qualidade de vida dos indivíduos. Esta é uma revisão sistemática, com busca na base de dados Medline, por estudos na língua inglesa, aplicados em humanos, no período de 2011 à 2021, onde foram encontrados setenta e sete artigos, porém apenas sete se enquadraram devido aos critérios de inclusão. Os estudos analisados demonstraram que existe um desequilíbrio no sistema antioxidante em indivíduos com Tireoidite de Hashimoto e que o selênio possui uma função protetora fundamental. Conclui-se que a eficácia da suplementação de selênio nos indivíduos com Tireoidite de Hashimoto permanece duvidosa no que diz respeito a redução dos níveis de anticorpos contra a tireoide peroxidase, devido as divergências nas metodologias aplicadas nos estudos. Portanto, sugere-se a realização de novas pesquisas.

87

Palavras chaves: Tireoide. Autoimune. Selênio. Antioxidante.

ABSTRACT

Hashimoto's Disease is autoimmune, with a multifactorial etiology, in which food is highlighted in its environmental triggers, especially the appropriate selenium intake.

* Discente do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia – UniFil - canicastro@gmail.com

** Docente do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia – UniFil -
lucievelyn.marrone@unifil.br

Selenium is an essential nutrient for the synthesis and action of thyroid hormones and for the antioxidant system. In cases of selenium deficiency, reactive oxygen species are increased, leading to gland follicular damage, activating the immune system, and causing the worsening of Hashimoto's Disease. The aim of this research was to investigate the scientific evidence about the effects of selenium supplementation in individuals with Hashimoto's Disease; in order to evaluate its connection with the levels of thyroid hormones and the production of antibodies against the cellular structures of the thyroid peroxidase, verifying if the adequate levels of this mineral reflect on the individuals' quality of life. This is a systematic review, with search in the Medline database, for studies in English language, applied to humans, from 2011 to 2021, where seventy-seven papers were found, but only seven fit, due to the inclusion criteria. The studies analyzed proved that there is an imbalance in the antioxidant system in individuals with Hashimoto's Disease and that selenium has a fundamental protective function. It is concluded the effectiveness of selenium supplementation in individuals with Hashimoto's Disease remains doubtful, regarding the reduction of antibody levels against thyroid peroxidase, due to differences in the methodologies applied in the studies. Therefore, further research is suggested.

Keywords: Thyroid. Autoimmune. Selenium. Antioxidant.

INTRODUÇÃO

A glândula da tireoide é o órgão mais afetado por doenças autoimunes, sendo a Tireoidite de Hashimoto o distúrbio mais frequente, com uma prevalência de 10 a 12% da população. A Tireoidite Autoimune ou também conhecida por Tireoidite de Hashimoto, é caracterizada pela inflamação do órgão devido a produção de autoanticorpos contra as estruturas celulares da tireoide peroxidase (TPO), uma enzima responsável pelo hormônio tireoidiano. Desse modo, ocorre uma inflamação crônica, onde as células T induzem a apoptose e a destruição da arquitetura glandular levando ao hipotireoidismo. A redução da produção dos hormônios tireoidianos desencadeia sintomas como fadiga, ganho de peso, constipação, aumento da sensibilidade ao frio, pele seca, depressão entre outros (KNEZEVIC *et al.*, 2020).

As doenças autoimunes, como a Tireoidite de Hashimoto, são heterogêneas e multifatoriais e possuem como principais gatilhos para o seu desenvolvimento fatores como a herança de genes suscetíveis e estímulos ambientais, como o estilo de vida, a alimentação, infecções e o uso de medicamentos. Dentre outros fatores, ao menos 20% dos gatilhos determinantes de doenças autoimunes são ambientais (OPAZO *et*

al., 2018).

De acordo com Mezzomo e Nadal (2016), a função e a síntese adequada dos hormônios da tireoide são dependentes de nutrientes provenientes da alimentação, tais como o iodo, o selênio e o zinco. Dentre estes minerais, destaca-se o papel fundamental do selênio na homeostase dos hormônios tireoidianos, sendo a tireoide o local de maior concentração do nutriente. Além disso, o selênio está presente em pelo menos 25 selenoproteínas, entre as quais se destacam as selenoenzimas glutathiona-peroxidase, tireoxina-peroxidase e as desiodinases tireoidianas. Dentre as desiodinases, se destaca a 5-desiodinase, uma enzima dependente de selênio que realiza a conversão dos hormônios T_4^1 em T_3^2 , pois este é metabolicamente mais ativo. Desse modo, pacientes com deficiência de selênio podem apresentar alterações nos níveis hormonais tireoidianos.

Além disso, o selênio possui propriedade antioxidante, formando um complexo sistema de defesa e proteção aos tireócitos de lesão oxidativa através da glutathiona peroxidase, regulando a concentração de $H_2O_2^3$ no lúmen folicular. Em casos de deficiência de selênio, a resposta apoptótica ao H_2O_2 é elevada, ocasionando danos oxidativos na estrutura folicular da glândula, ativação do sistema imune e o processo fibrótico, e conversão ineficiente dos hormônios tireoidianos. No caso da Tireoidite de Hashimoto, um sinal inflamatório inicial atrai maior quantidade de apresentadores de antígenos para o meio intratireoidiano, que por sua vez, apresenta os autoantígenos aos linfócitos T auxiliares de $CD4+^4$, piorando o quadro da doença (SGARBI; MACIEL, 2009).

Nesta perspectiva, o objetivo desta pesquisa foi investigar as evidências científicas sobre os efeitos da suplementação de selênio em indivíduos com Tireoidite de Hashimoto, a fim de avaliar a relação deste nutriente com os níveis de hormônios tireoidianos e a produção de anticorpos contra as estruturas celulares da tireoide peroxidase, verificando se os níveis adequados do mineral refletem na qualidade de

¹ T_4 : tetraiodotironina ou tiroxina, pró-hormônio tireoidiano (MEZZOMO; NADAL, 2016).

² T_3 : tri-iodotironina, hormônio tireoidiano metabolicamente ativo (MEZZOMO; NADAL, 2016).

³ O peróxido de hidrogênio, H_2O_2 é uma substância capaz de atravessar a membrana nuclear e induzir danos na molécula de DNA por meio de reações enzimáticas (COTINGUIBA *et al.*, 2013).

⁴ $CD4+$: células T auxiliares que ajudam os linfócitos B a produzir anticorpos e as células fagocitárias a ingerir os microrganismos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013).

vida dos indivíduos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura sistemática, com busca de artigos científicos indexados no Medline, com a delimitação de período dos últimos 10 anos, sendo do período entre 2011 à 2021.

Para a pesquisa na base de dados foram utilizados os seguintes descritores entre aspas e os seus termos correspondentes em inglês utilizando os conectores *and* e *or* para relacioná-los à suplementação de selênio e tireoide. São eles: “*thyroid*” and “*selenium*”, “*hashimoto*” and “*diseases*”.

Foram incluídos no estudo artigos completos na língua inglesa, abrangendo estudos clínicos e ensaios clínicos publicados a partir de 2011, aplicados em humanos, sexo feminino e masculino, com delimitação da idade entre 16 e 80 anos, que abordam a temática de suplementação de selênio relacionada a doença autoimune Tireoidite de Hashimoto.

Não foram incluídos no estudo aqueles artigos que tratam sobre doenças tireoidianas, como Doença de Graves, Hipertireoidismo, Bócio e câncer de tireoide.

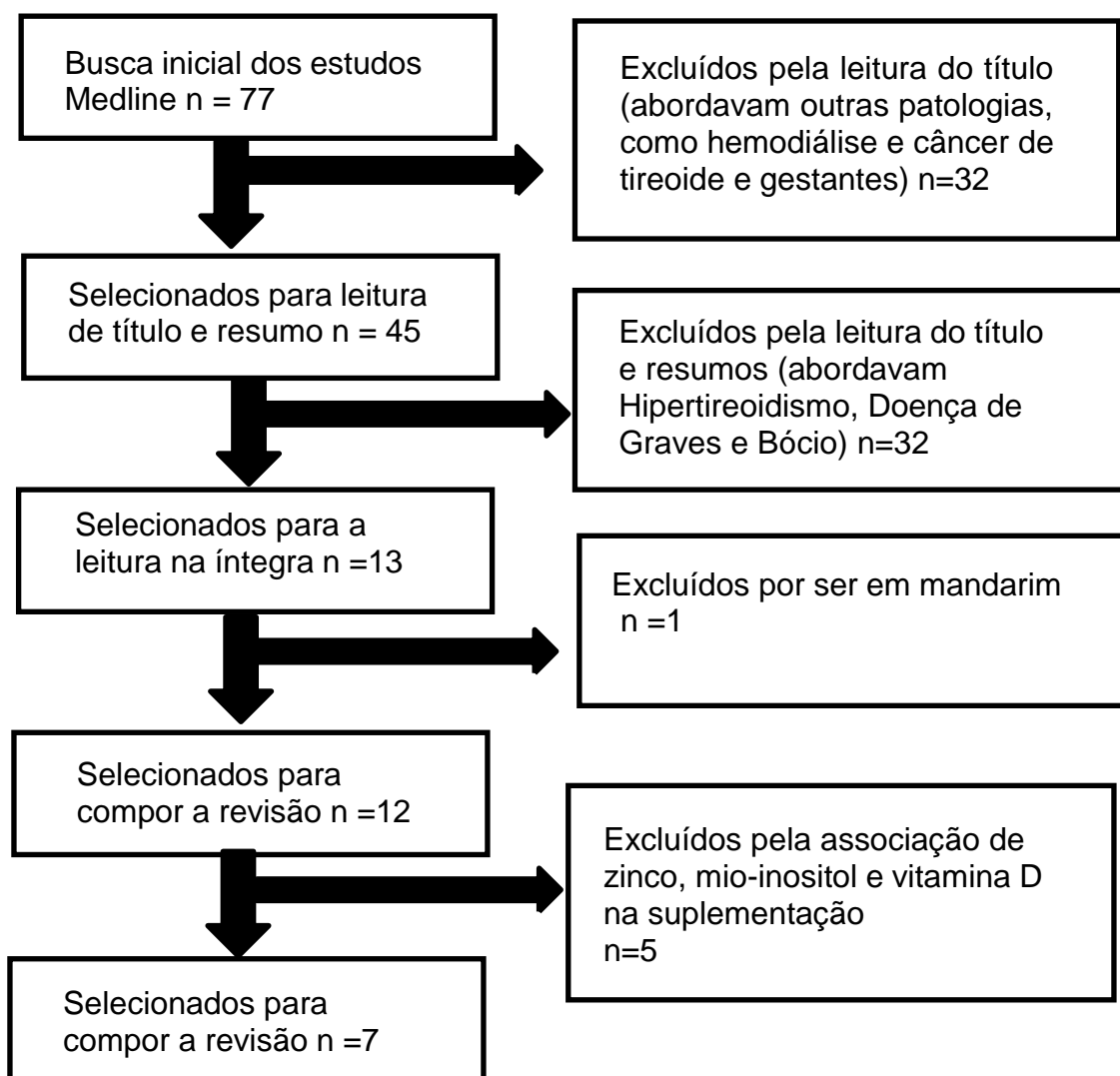
Ao realizar a pesquisa na base de dados através dos descritores “*thyroid*” and “*selenium*” no Medline foram encontrados 77 artigos. Foram excluídos 32 artigos que se tratavam de estudos realizados com aves e bovinos, estudos relacionados à pacientes em hemodiálise, gestantes e em tratamento de câncer de tiroide, restando 45 artigos. Estes 45 artigos foram selecionados para a leitura de títulos e resumos. Foram excluídos 32 artigos que se referiam à estudos com hipertireoidismo, Doença de Graves e Bócio. Restaram 13 artigos que foram selecionados para a leitura na íntegra, porém um artigo foi excluído por ser escrito em mandarim. Após a leitura dos 12 artigos, foram excluídos cinco artigos que associavam ao estudo o uso de zinco, mio-inositol e vitamina D.

Após esta última delimitação, foram selecionados sete artigos que respondem à proposta do estudo para que sejam comparados os resultados e obtenha a conclusão final que responda ao objetivo proposto.

RESULTADOS

Dentre todos os artigos científicos encontrados no indexador Medline, sete estão de acordo com os critérios definidos para esta revisão sistemática. Abaixo, a figura 1 descreve o fluxograma de seleção dos estudos encontrados.

Figura 1- Fluxograma de seleção Medline



Fonte: Autora (2021)

Na tabela 1, é possível verificar as características dos estudos que compõem esta revisão sistemática de literatura.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na pesquisa.

Autoria, ano	Participantes de pesquisa	Métodos	Principais resultados
ESPOSITO et al., 2016	Participaram da pesquisa 76 mulheres, com idades entre 17-64 anos, que viviam no distrito de Campânia (sul da Itália). Indivíduos com Tireoidite de Hashimoto recém desenvolvida, com níveis plasmáticos elevados de TPOAb e Tg (TgAb) acima de 350 UI/ml, com heterogeneidade do parênquima tireoidiano com ecogenicidade reduzida, com níveis séricos normais de TSH, FT3, FT4 e ausência de suplementação de tiroxina.	A pesquisa realizada foi um estudo prospectivo, randomizado, controlado por placebo. Os indivíduos foram randomizados em dois grupos pareados por idade. Um grupo de 38 mulheres receberam a suplementação de 116 µg de selenometionina por dia (grupo SE), sendo administrado por via oral, durante 6 meses. Enquanto 38 mulheres receberam placebo durante 6 meses. Foi realizada a análise dos níveis plasmáticos de TSH, FT4, FT3 e os níveis séricos de TPOAb e CXCL10, no tempo de 0, após 3 e 6 meses. Além disso, foi realizada a ultrassonografia do lobo tireoidiano esquerdo e direito em transversal e longitudinal, sendo selecionada uma região retangular para análise.	Os níveis de TSH, FT4, FT3, TPOAb, CXCL10 e a ecogenicidade tireoidiana não foram diferentes entre o grupo que recebeu a suplementação de selenometionina e o grupo controle nos tempos de 0,3 e 6 meses. No período de 3 meses, os indivíduos do grupo SE tiveram os níveis de FT4 reduzidos significativamente, enquanto os níveis de FT3 se elevaram quando comparados aos níveis basais. Porém, o mesmo não ocorreu após 6 meses de suplementação. Já no grupo controle, as concentrações de FT3 diminuíram após 3 e 6 meses comparadas à linha base. A pesquisa demonstrou que no curto prazo a suplementação de selenometionina não tem impacto no curso natural da doença.
ESKES et al., 2013	Foram analisadas 61 mulheres, com a faixa etária entre 20- 74 anos, com eutireoidismo, que apresentavam anticorpos contra a tireoide peroxidase ≥100 Ku/l, TSH entre 0,5 -5,0 mU/l e FT4 entre 10 - 23 pm, e que não realizavam o uso de medicação para tireoide e suplementos que continham selênio. Os indivíduos residiam na Holanda, que é uma região caracterizada por ter a ingestão de iodo suficiente e moderadamente baixa de selênio.	Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, realizado em mulheres adultas. As participantes foram randomizadas para receber 200 mcg de selenito de sódio diariamente (n:30) ou um comprimido placebo (n: 31) durante 6 meses. Foi realizada a medição dos níveis de TSH, FT4, TPOAb, selênio e selenoproteína P (SePP), questionário de qualidade de vida (QV) e ultrassonografia no início do estudo, com 3,6 e 9 meses. Após 6 meses de estudo, o tratamento foi interrompido e os pacientes foram acompanhados por mais 3 meses.	Não foram encontradas mudanças nas concentrações séricas de TPOAb e do TSH, bem como na qualidade de vida dos indivíduos eutireoidianos positivos para anticorpos contra peroxidase tireoidiana. Apenas sete indivíduos tiveram a estrutura da tireoide aumentada, sendo quatro pertencentes ao grupo placebo e três ao grupo selênio. Durante a pesquisa, os níveis de selênio e de selenoproteína não se alteraram no grupo placebo, enquanto houve um aumento no grupo que recebeu o selenito de sódio, o que sugere que as mulheres que receberam a suplementação não estavam com o organismo em níveis adequados de selênio.

Autoria, ano	Participantes de pesquisa	Métodos	Principais resultados
TIAN et al.,2020	<p>A pesquisa selecionou 40 pacientes com eutireoidismo, recém diagnosticados com tireoidite autoimune (AIT), com idade superior à 18 anos, com a presença de heterogeneidade parenquimatosa em ultrassonografia da tireoide. Além disso, 20 indivíduos saudáveis serviram como grupo controle para a avaliação dos parâmetros da pesquisa. Ao final participaram da pesquisa 32 pacientes do grupo suplementado e 20 pacientes saudáveis utilizados como grupo controle.</p>	<p>Trata-se de um estudo prospectivo randomizado, controlado por placebo, realizado na China. Os pacientes foram randomizados em grupos, onde o grupo I recebeu 200 µg/dia de suplementação de ferro enriquecido com selênio, e o grupo II recebeu um placebo por 3 meses. Foram medidos os seguintes marcadores antes de iniciar a pesquisa e 3 meses após o tratamento: TSH, T3 e T4 livres, anticorpo peroxidase da tireoide (TPOAb), anticorpo antitireoglobulina (TgAb), malondialdeído (MDA- biomarcador de estresse oxidativo), capacidade antioxidante total (TAC) e superóxido dismutase (SOD). Durante a pesquisa 8 participantes desistiram, restando 18 pessoas no grupo I, 14 pessoas no grupo II e os 20 pacientes saudáveis utilizados como controle.</p>	<p>A pesquisa demonstrou que existe um desequilíbrio entre o estresse oxidativo e o sistema de defesa em pacientes eutireoidianos diagnosticados com tireoidite autoimune, pois os níveis do biomarcador de estresse oxidativo MDA foram maiores em pacientes com tireoidite autoimune; e a atividade antioxidante refletida pelo superóxido dismutase (SOD) e a capacidade antioxidante total (TAC) foram menores em comparação aos indivíduos saudáveis. Além disso, a pesquisa demonstrou que a suplementação de selênio pode reduzir o título de TPOAb por meio do reforço da defesa contra o estresse oxidativo em pacientes eutireoidianos com tireoidite autoimune.</p>
ANASTASILAKIS et al.,2012	<p>Participaram do estudo 86 pacientes com níveis aumentados de autoanticorpos contra a tireoide peroxidase e contra a tireoglobulina e hipoecogeneidade típica da tireoide, com idade entre 18 e 80 anos, sendo 33 homens e 53 mulheres, residentes na Grécia. Dentre os indivíduos, 37 eram eutireoidianos (sem o uso de suplementação de LT4) e 49 recebiam a suplementação de LT4. Os critérios de exclusão foram: gravidez, outras doenças que podem afetar a autoimunidade e medicações que afetam a saúde tireoidiana, a autoimunidade ou níveis de selênio.</p>	<p>Trata-se de um estudo prospectivo, aberto e randomizado, realizado com pacientes residentes na Grécia. Os pacientes foram aleatoriamente divididos: grupo controle (n=25), que recebeu o placebo; grupo Se6 (n=46), que recebeu a suplementação de 200 µg de selenometionina diariamente por 6 meses e o grupo Se3 (n= 15), que recebeu a suplementação por 3 meses (ao final deste período recebeu placebo por mais 3 meses). A avaliação foi através de exames para marcadores de TSH, T4, T3, anti-TPO, anti-TG e níveis séricos de selênio nos tempos de 3 e 6 meses de estudo. Além disso, foi avaliada a história do paciente, exame físico e cálculo do IMC. Um grupo com 18 participantes (12 do grupo Se6 e 6 do grupo controle) realizou biópsias por agulha fina da tireoide no início do estudo e com 6 meses para detectar infiltração de linfócitos.</p>	<p>O estudo sugeriu que a administração de selenometionina em doses farmacológicas por um período de 6 meses não tem efeito significativo nos níveis séricos de autoanticorpos tireoidianos ou infiltração de linfócitos na glândula tireoide. No estudo realizado, os níveis de anti-TPO não tiveram diferenças significativas após 3 ou 6 meses. Os níveis de anti-TG foram reduzidos em 3 e 6 meses, porém sendo muito modesta em números absolutos (20 UI/ml). No grupo de pacientes que necessitavam de suplementação com LT4, não foram encontradas alterações significativas nos níveis de TSH, FT4 e FT3. Referente a citologia por biópsia, apenas em 1 paciente dentre os 18 participantes, foi encontrada mudança na infiltração de linfócitos.</p>

Autoria, ano	Participantes de pesquisa	Métodos	Principais resultados
WHINTER et al., 2015	Foram selecionados 491 pacientes, entre homens e mulheres, com idade entre 60-74 anos, residentes do Condado de Funen, Dinamarca, sem o uso de suplementação com selênio ou terapia imunossupressora nos últimos 6 meses, sem o diagnóstico de câncer e infecção por HIV e sem doença renal ou hepática.	Trata-se de um estudo multicêntrico, não estratificado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os pacientes foram randomizados em quatro grupos, sendo suplementados com levedura enriquecida com selênio nas dosagens de 100 µg, 200 µg, 300 µg ou comprimido placebo baseado em fermento, sendo administrados diariamente. Um total de 361 pacientes finalizaram o acompanhamento, que consistiu em um período de 5 anos. As amostras de plasma sanguíneo foram coletadas no período de 6, 12, 18, 24 e 60 meses. Foram analisadas as concentrações de TSH sérico, T3 e T4 livre e as concentrações de anticorpos peroxidase tireoidiana (TPO-Ab) no período de 6 meses e de 5 anos.	A pesquisa demonstrou que não houve diferença significativa entre os grupos no início da positividade de TPO-Ab. A suplementação de selênio aumentou significativamente as concentrações de selênio no plasma sanguíneo em comparação ao grupo placebo, ocorrendo tanto nos grupos que receberam a dosagem de 100 µg de levedura, quanto nas dosagens de 200 µg e 300 µg por dia, sendo um grande aumento em relação a linha de base para a medição de 6 meses e um pequeno aumento no período de 6 meses à 5 anos. Em relação as concentrações de TSH, T3 e T4 livre, estas foram reduzidas significativamente e de forma dependente da dose, onde cada aumento de dose de 100 mg/dia reduzia a concentração sérica de TSH em média em 0,066 mIU/L. No que diz respeito ao T4 sérico, a cada aumento de 100 mg de selênio, reduziu a sua concentração em 0,11 pmol/l, com diferenças insignificantes entre 6 meses e 5 anos. A pesquisa não encontrou efeito significativo para as concentrações de T3 livre e a razão entre T3 e T4. O estudo conclui que em indivíduos eutiroidianos, a suplementação de selênio afeta a função tireoidiana, de forma dependente da dose, quando comparado ao grupo placebo, reduzindo o TSH e T4 livre.

Autoria, ano	Participantes de pesquisa	Métodos	Principais resultados
PIROLA et al., 2016	<p>A pesquisa analisou 196 pacientes com idade entre 18 a 65 anos, sendo 166 mulheres e 30 homens, que apresentavam hipotireoismo subclínico leve devido à Tireoidite de Hashimoto, sem a realização de tratamentos anteriores. Todos os participantes eram saudáveis.</p>	<p>Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado e controlado realizado em Brescia, Itália. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, onde um grupo recebeu 83 mcg de selenometionina por via oral, em cápsulas de gel, durante 4 meses, a ser ingerido com água após as refeições. Enquanto que o outro grupo considerado como controle não recebeu a suplementação. Os pacientes foram diagnosticados com Tireoidite de Hashimoto através da presença de níveis séricos de TPOAb e pelas características da ultrassonografia. Os pacientes foram submetidos às avaliações das concentrações de TSH, FT4 e TPOAb no momento inicial e final do estudo.</p>	<p>No total 192 pacientes finalizaram o estudo, dos quais 33 indivíduos tiveram o eutireoidismo restaurado, onde 30 deles foram suplementados com selênio. Os anticorpos peroxidase foram reduzidos entre os pacientes que utilizaram a suplementação. Os valores de TSH dos 33 indivíduos que tiveram o eutireoidismo restabelecido foram avaliados após 5 meses de cessar a suplementação de selênio. O resultado obtido foi de que 30 indivíduos continuavam com eutireoidismo, enquanto que 3 voltaram a apresentar hipotireoidismo. O artigo sugere que a suplementação de selênio pode restaurar o eutireoidismo em um terço dos pacientes com hipotireoidismo subclínico e tireoidite autoimune.</p>
PILLI et al., 2015.	<p>Participaram da pesquisa 60 pacientes, do sexo feminino, com a faixa etária entre 21- 65 anos, residentes na Itália, com o diagnóstico de tireoidite autoimune (TPOAb e TgAb ≥ 100 U/ml) e padrão característico de ultrassom da tireoide com hipocogenicidade espalhada ou disseminada, sem o uso de levotiroxina.</p>	<p>Este é um estudo prospectivo, randomizado e controlado por placebo, realizado por 12 meses. Os participantes foram randomizados em 3 grupos, sendo 20 pacientes para a suplementação de 80 µg/ dia de selenometionina, 20 para a suplementação de 160 µg/ dia e outros 20 participantes para o grupo placebo. A suplementação foi administrada via oral por um período de 12 meses. Foram avaliadas as concentrações de TSH sérico, T3 e T4 livre, TPOAb e TgAb, excreção urinária de iodo (UIE), e ecogenicidade da tireoide e o questionário de qualidade de vida (QV) a cada 3 meses. O soro CXCL-9, CXCL-10, CXCL-11, TNFα, INFγ, selenoproteína P, selênio e glutatona peroxidase plasmática (GPx3) foram determinados a cada 6 meses.</p>	<p>A suplementação de selênio não teve efeito positivo sobre a ecogenicidade da tireoide, qualidade de vida e concentração de TPOAb. Os níveis de anticorpos TgAb tiveram uma redução no grupo suplementado com 160 µg/ dia e no grupo placebo em 12 meses. As concentrações de CXCL-9 e CXCL-10 foram reduzidas em ambos os grupos suplementados com selênio em 6 e 12 meses. Os níveis de CXCL-11, TNFα, INFγ tiveram uma redução transitória em 6 meses nos grupos suplementados, porém retornaram aos valores basais em 12 meses. O estudo identificou dois novos biomarcadores dependentes de selênio, presentes na tireoidite autoimune (quimiocinas CXCL-9 e CXCL-10), que sugerem um efeito imunomodulador positivo.</p>

Fonte: Autora (2021)

Características dos Estudos e Publicação

Foram analisados sete artigos científicos, onde todos se tratavam de pesquisas intervencionais e prospectivas. Dentre os estudos, seis eram pesquisas com o método de randomização controlada por placebo e unicêntricos. Apenas um estudo possuía a metodologia aberta e classificado como randomizado (os pacientes foram separados por grupos conforme a data de recrutamento). Além deste estudo, uma das pesquisas era classificada como um estudo multicêntrico, não estratificado e duplo cego.

Os estudos tiveram diferentes tempos de duração, sendo um artigo aplicado por um curto período de três meses, um foi por quatro meses, dois por seis meses, um durante nove meses, um ao longo de doze meses e um último estudo por um longo período que compreendeu cinco anos, sendo uma pesquisa mais aprofundada, realizada de forma multicêntrica, não estratificada, duplo cego e controlada por placebo.

Os estudos analisados são todos recentes, sendo aplicados e publicados no período de 2013 à 2021.

Características dos Participantes

O número total de participantes dos estudos analisados foi de 1022 pessoas, sendo composto por 684 mulheres e 338 homens, compreendendo a faixa etária entre 17 à 80 anos.

A maior parte da população estudada apresentava níveis de anticorpos TPOAb⁵ aumentados, exceto um artigo que envolveu um público com a presença de Tireoidite de Hashimoto, porém sem níveis elevados de anticorpos, sendo o estudo de Whinter *et al.* (2015).

Dentre os estudos analisados, cinco utilizaram como critério de inclusão para a pesquisa a presença de heterogeneidade do parênquima tireoidiano. Já o estudo de Eskes *et al.* (2013) utilizou como critério de inclusão o diagnóstico da Tireoidite de

⁵ TPOAb: anticorpos contra a peroxidase tireoidiana, uma enzima responsável pelo hormônio tireoidiano (ESKES *et al.*,2013).

Hashimoto com a presença de anticorpos TPOAb ≥ 100 UI/ ml, enquanto que a pesquisa realizada por Whinter *et al.* (2015) incluiu uma população ao qual não tinha níveis elevados de anticorpos contra a tireoide peroxidase.

Apenas o estudo de Anastasilakis *et al.* (2012), envolveu participantes que utilizavam a suplementação com LT4⁶, os demais possuíam como critério de exclusão, o uso de suplementação de LT4, de selênio, gravidez, uso de medicações que alteram a função tireoidiana ou imunossupressoras, a presença de patologias como câncer, doenças cerebrovasculares, hepáticas, cardiológicas e renais.

A maior parte da população analisada era residente na Europa, sendo três estudos realizados com a população da Itália, um da Holanda, um da Grécia e um artigo com indivíduos da Dinamarca. Apenas um estudo foi realizado com a população que não era europeia, sendo os indivíduos da China.

Característica das Intervenções

97

Dentre as intervenções, três foram randomizadas em dois grupos (grupo suplementado e grupo controle), três estudos dividiram o público em três grupos e um em específico randomizou em quatro grupos. Estes estudos com maior número de grupos, diferiam a dosagem e tempo de uso do selênio entre os participantes, sendo um grupo destinado para controle. Apenas um estudo randomizou os participantes pareando por idade, os demais foram divididos aleatoriamente, mesclando as idades e gêneros.

Os estudos utilizaram formas diferentes de selênio para suplementação, onde quatro artigos utilizaram a selenometionina, um utilizou o selenito de sódio e dois usaram o selênio em comprimido de fermento (selênio na forma orgânica). De acordo com Eskes *et al.* (2013), o selenito em contraste com a selenometionina, não causa concentrações crescentes de selênio sérico, o que pode influenciar nos resultados das pesquisas.

Em todos os estudos a suplementação foi realizada por via oral, sendo em seis

⁶ LT4: medicação de reposição hormonal levotiroxina, que atua da mesma forma que a tiroxina endógena, sendo convertida no fígado e nos rins em T3, o seu metabólito ativo (ANASTASILAKIS *et al.*,2012).

estudos em forma de comprimidos e um por meio de cápsula em gel. A suplementação foi administrada diariamente e foram utilizadas diversas dosagens por diferentes períodos de tempo, onde a dosagem mínima foi 83 mcg de selenometionina no estudo de Pirola *et al.* (2016), por quatro meses e a dosagem máxima utilizada foi de 300 µg na pesquisa de Whinter *et al.* (2015) por 5 anos.

Dentre os sete estudos analisados, seis utilizaram comprimidos sem a suplementação para o grupo placebo e apenas o estudo de Pirola *et al.* (2016), optou por não utilizar placebo em seu grupo controle.

Avaliação do Efeito

Os artigos estudados utilizaram diferentes métodos para avaliar a influência da suplementação de selênio na saúde tireoidiana. Todos os artigos avaliaram as concentrações séricas de TSH⁷, T4 livre e de anticorpo peroxidase da tireoide (TPOAb). Apenas o estudo de Pirola *et al.* (2016) não avaliou os níveis de T3 livre, se limitando as concentrações séricas de TSH, T4 livre e TPOAb no momento inicial e final do estudo.

98

Alguns estudos avaliaram as concentrações séricas do anticorpo antitireoglobulina (TgAb)⁸, sendo eles o estudo de Tian *et al.* (2020), Anastasilakis *et al.* (2012) e Pilli *et al.* (2015).

Além dos exames bioquímicos para avaliar a função tireoidiana, alguns autores incluíram nos estudos a avaliação de biomarcadores envolvidos no sistema imunológico, tais como as quimiocinas TNFα⁹, INFγ, CXCL-9¹⁰ e CXCL-10, sendo eles estudados em dois artigos, o estudo de Esposito *et al.* (2016) e de Pilli *et al.*

⁷ TSH: hormônio estimulante da tireoide que desempenha o papel de controle da secreção dos hormônios tireoidianos e serve de marcador fisiológico para a avaliação dos mesmos e do diagnóstico de patologias tireoidianas (MEZZOMO; NADAL, 2016).

⁸ TgAb: anticorpos contra a tireoglobulina, proteína precursora dos hormônios tireoidianos que estão presentes em grande parcela da população com tireoidite autoimune (PEDERSEN, 2011).

⁹ TNFα é uma citocina também conhecida como Fator de Necrose Tumoral, que induz a apoptose celular. Já o INFγ é uma citocina que ativa os macrófagos e estimula a secreção de citocinas pró-inflamatórias e a produção de isótipos de anticorpos que fagocitam microrganismos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013).

¹⁰ CXCL-9 e CXCL10: quimiocinas pró-inflamatórias secretadas através do estímulo do INFγ (PILLI *et al.*, 2015).

(2015), com o objetivo de identificar se estes marcadores são modificados com a suplementação de selênio.

Dentre os estudos analisados, dois avaliaram biomarcadores que participam da defesa antioxidante no organismo, sendo a glutathiona peroxidase avaliada no estudo de Pilli *et al.* (2015) e os marcadores malondialdeído (MDA)¹¹, capacidade antioxidante total (TAC)¹² e superóxido dismutase (SOD)¹³, ambos avaliados na pesquisa de Tian *et al.* (2020).

Somados a estes biomarcadores, dois estudos avaliaram a qualidade de vida dos participantes por meio de questionários, um estudo avaliou a ecogenicidade do parênquima da tireoide por meio de ultrassonografia e um estudo realizou biópsia da glândula para verificar a presença de infiltração linfocítica.

Como foi realizada a suplementação de selênio, três estudos avaliaram as concentrações sanguíneas de selênio e selenoproteína, com o objetivo de averiguar se estas sofreram influência com a intervenção da pesquisa.

99

Apenas um estudo, o realizado por Pilli *et al.* (2015), contemplou a avaliação da excreção urinária de iodo dos participantes.

Dentre todas as pesquisas presentes nesta revisão, quatro estudos sugeriram que a suplementação de selênio não teve efeito nos níveis séricos de autoanticorpos tireoidianos, de infiltração linfocítica e TSH. Em contrapartida, três dos sete artigos estudados sugeriram que a suplementação de selênio pode reduzir os níveis de TPOAb, reduzindo os valores de TSH e T4 livre. Dentre estas três pesquisas favoráveis, o estudo de Whinter *et al.* (2015) sugere que embora a suplementação de selênio tenha diminuído os níveis séricos de TSH e T4 livre, o ocorrido foi dependente da dose e não se pode afirmar que a suplementação de selênio melhora a função tireoidiana.

¹¹ MDA: malondialdeído é um biomarcador utilizado na avaliação do estresse oxidativo, sendo um produto da peroxidação lipídica (TIAN *et al.*, 2020).

¹² TAC ou CAT: Capacidade Antioxidante Total presente no plasma. Reflete a capacidade de absorção de radicais de oxigênio e o estado antioxidante geral do organismo (TIAN *et al.*, 2020).

¹³ SOD: Superóxido Dismutase é uma enzima responsável por acelerar o processo de dismutação do ânion superóxido em peróxido de hidrogênio, sendo importante para a defesa antioxidante. A CAT faz a desintoxicação deste peróxido de hidrogênio e o transforma em água e oxigênio molecular (MANCINI *et al.*, 2016).

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática de literatura observou, por meio de estudos de ensaio clínico, que a suplementação de selênio visando a melhora dos níveis de hormônios tireoidianos e anticorpos TPOAb é controversa, sendo avaliada como ineficaz por quatro pesquisas e justificada como eficaz por três estudos que defendem a importância do selênio no sistema de defesa antioxidante.

O selênio se destaca por ser um mineral importante para o metabolismo e síntese de hormônios tireoidianos, sendo constituinte das principais selenoproteínas expressas pela glândula, atuando na conversão dos hormônios T4 em T3 e com a ação antioxidante, reduzindo os danos oxidativos aos tireócitos. Em casos de deficiência de selênio, a produção hormonal da tireoide pode ser prejudicada e ocorrer o aumento das espécies reativas de oxigênio, levando a danos oxidativos na estrutura folicular da glândula, ativando o sistema imune e o processo fibrótico.

100

Na Tireoidite de Hashimoto, um sinal inflamatório inicial atrai maior quantidade de apresentadores de antígenos para o meio intratireoidiano, que por sua vez, apresenta os autoantígenos aos linfócitos T auxiliares de CD4+, piorando o quadro da doença (SGARBI; MACIEL, 2009).

Dentre os estudos analisados, Anastasilakis *et al.* (2012), Pilli *et al.* (2015), Eskes *et al.* (2013) e Esposito. *et al* (2016), concluíram que a administração de doses farmacológicas de selenometionina em curto prazo não apresenta efeito significativo nos níveis séricos de autoanticorpos tireoidiano e TSH. As evidências sugerem padrões diferentes de resposta à suplementação de selênio em Tireoidite de Hashimoto de acordo com os níveis basais de anticorpos TPOAb e teor de ingestão de selênio. Os países europeus, como a Itália e Grécia, onde foram realizados os estudos, apresentam solo vulcânico, com menor teor de selênio, refletindo na ingestão dos participantes da pesquisa, o que pode influenciar na redução dos níveis de anti-TPO.

Gartner *et al.* (2002), visando estudar o efeito da suplementação em Tireoidite Autoimune, avaliaram um grupo de 70 pacientes do sexo feminino, com anticorpos TPOAb e TgAb acima de 350 UI/ml, em um estudo prospectivo, cego controlado por

placebo, com o uso de suplementação de 200 µg de selenito de sódio por 3 meses em uma região da Alemanha com deficiência de selênio. O estudo concluiu que a suplementação de selênio pode melhorar a atividade anti-inflamatória em pacientes com tireoide autoimune, refletindo na redução dos anticorpos, entretanto os hormônios T3, T4 e TSH permaneceram inalterados.

Além disso, o estudo realizado por Gartner *et al.* (2002), obteve maior redução de TPOAb em pacientes que inicialmente possuíam níveis séricos destes anticorpos mais elevados. Uma análise do subgrupo de pacientes com TPOAb superior à 1200 UI/ml revelou a redução de 60% dos anticorpos dos indivíduos suplementados com selênio, enquanto que os demais obtiveram a redução de 36% nos níveis de TPOAb. Neste sentido, esta revisão avaliou três estudos aplicados na Itália com doses diferentes de selenometionina para a suplementação, Esposito *et al.* (2016) e Pilli *et al.* (2015), concluíram que a suplementação de selênio tem a eficácia limitada no tratamento de Tireoidite de Hashimoto. O estudo realizado por Esposito *et al.* (2016) na Itália, observou que os indivíduos que receberam a suplementação tiveram o aumento sérico nos níveis de T3 livre e a redução do T4 livre, demonstrando o aumento da ação das deiodinases (enzima dependente de selênio) na conversão de T4 em T3 induzidas por seleniometionina, porém sem efeito nos níveis de TSH, TPOAb e CXCL-10. Em contrapartida, no estudo realizado por Pilli *et al.* (2015) na Itália, foi observada a redução dos níveis das quimiocinas CXCL-9 e CXCL-10 sugerindo um efeito imunomodulador da selenometionina. Estas citocinas são pró-inflamatórias, sendo secretadas através do estímulo de IFN γ , o que ocasiona o aumento do recrutamento de linfócitos para o local da inflamação potencializando a doença autoimune, sendo, portanto, benéfica a redução de sua expressão.

A pesquisa realizada por Pirola *et al.* (2016) na Itália, vem de encontro com o estudo feito por Gartner *et al.* (2002), relatando que a suplementação de selênio é eficaz na redução dos níveis de TPOAb. Os autores justificam a divergência com os demais estudos realizados na Itália devido à falta de dados sobre a concentração de selênio na região pesquisada, sugerindo que os pacientes estudados tivessem baixos níveis de selênio no início da pesquisa.

Os efeitos positivos da suplementação de selênio em regiões com baixos níveis

do mineral também foram observados no estudo realizado por Whinter *et al.* (2015) na Dinamarca, uma região com baixo nível de selênio e fortificação do sal de cozinha com iodo. Segundo a pesquisa, as concentrações de selênio plasmático sofreram um aumento de forma dependente da dose utilizada para suplementação, refletindo na redução do TSH e T4 sérico, sendo significativo nos primeiros seis meses e de forma mais atenuada nos meses seguintes, totalizando cinco anos de pesquisa. Este dado pode ser parcialmente explicado devido a idade da população pesquisada ser acima de 60 anos, possuindo níveis mais baixos de selênio.

A Dinamarca utiliza a fortificação do sal de cozinha com iodo o que poderia influenciar na pesquisa devido ao aumento da ingestão do mineral pelos dois grupos, mas segundo o estudo realizado por Pedersen *et al.* (2011), os efeitos dos programas públicos de iodação da Dinamarca na prevalência de autoanticorpos tireoidianos é incerto. A população dinamarquesa apresentou um aumento da prevalência de anticorpos TPOAb e TgAb no período de quatro a cinco anos após o início do programa de fortificação do sal, demonstrando que mais estudos são necessários para correlacionar a baixa ingestão de selênio na região com os efeitos do iodo na autoimunidade tireoidiana. Além disso, a pesquisa realizada por Whinter *et al.* (2015), não aferiu a quantidade de excreção urinária de iodo dos participantes, o que pode ser visto como um fator limitante do estudo.

102

Eskes *et al.* (2013) relataram em sua pesquisa que a deficiência de selênio pode enfraquecer o sistema de defesa antioxidante dos indivíduos, devido à redução das selenoproteínas, exacerbando o estresse oxidativo.

Nessa perspectiva, a pesquisa realizada por Tian *et al.* (2020), concluiu que a suplementação de selênio pode levar à redução dos níveis de TPOAb por meio do sistema de defesa antioxidante contra o estresse oxidativo nos tireócitos. O estudo demonstrou que existe um desequilíbrio entre o estresse oxidativo e a defesa antioxidante em indivíduos com Tireoidite de Hashimoto, pois os níveis encontrados de malondialdeído (MDA) foram maiores nestes pacientes, ao passo que o superóxido dismutase (SOD) e a capacidade antioxidante total (TAC) foram menores quando comparados à indivíduos saudáveis, demonstrando uma necessidade de aporte no sistema antioxidante. Esta informação justifica-se devido à produção excessiva de

espécie reativa de oxigênio (ROS)¹⁴ em pacientes com doenças autoimunes da tireoide, o que ocasiona o consumo excessivo de antioxidantes, resultando em danos nas biomoléculas e implicando na progressão da doença.

Um estudo realizado por Baser *et al.* (2014), com 35 indivíduos eutiroidianos diagnosticados com Tireoidite Autoimune, demonstrou a presença de um desequilíbrio relacionado ao sistema antioxidante na patologia. Os resultados foram semelhantes aos de Tian *et al.* (2020), onde os oxidantes estão elevados e as substâncias antioxidantes estão reduzidas. Foi observado neste estudo, que existe uma associação significativa entre os autoanticorpos tireoidianos e os parâmetros do estado antioxidante total (TAS)¹⁵ e estado oxidante total (TOS)¹⁶, onde o acúmulo de espécies reativas de oxigênio na glândula da tireoide, com o passar dos anos pode aumentar a expressão da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1)¹⁷ nos tireócitos, iniciando respostas inflamatórias.

Rostami *et al.* (2013), em um estudo realizado com 44 mulheres recém diagnosticadas com Tireoidite de Hashimoto, observaram que os níveis médios de glutathiona reduzida (GSH)¹⁸, primeira linha de defesa do sistema antioxidante, são diminuídas em indivíduos com a patologia autoimune quando comparados às pessoas saudáveis. A redução dos níveis de GSH coincide com a elevação acentuada das atividades da enzima glutathiona peroxidase (que realiza a defesa antioxidante do organismo através da remoção de peróxido de hidrogênio e é em parte dependente de selênio). A atividade da glutathiona peroxidase (GPx)¹⁹ é 19 % maior em indivíduos com Tireoidite de Hashimoto do que em controles saudáveis devido ao aumento da produção de peróxido de hidrogênio (H₂O₂).

Os mecanismos que relacionam a deterioração da defesa antioxidante com a patogênese da Tireoidite de Hashimoto ainda não foram totalmente esclarecidos.

¹⁴ ROS: são espécies reativas de oxigênio, que quando estão presentes em excesso podem danificar as células, sobrecarregar os sistemas de proteção e provocar a peroxidação lipídica (BASER *et al.*, 2014).

¹⁵ TAS (Estado Antioxidante Total): método de medição de antioxidantes (BASER *et al.*, 2014).

¹⁶ TOS: (Estado Oxidante Total): método de medição de oxidantes (BASER *et al.*, 2014).

¹⁷ ICAM-1: molécula de adesão intercelular -1 (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013).

¹⁸ GSH: glutathiona reduzida é a primeira linha de defesa antioxidante celular contra danos oxidativos (ROSTAMI *et al.*, 2013).

¹⁹ GPx: glutathiona peroxidase, é uma selenoproteína com função de oxidoredução, protegendo as células do estresse oxidativo (MEZZOMO; NADAL, 2016).

Porém, Rostami *et al.* (2013) revelam que a produção em excesso de espécies reativas de oxigênio é o principal evento que ocasiona à apoptose e necrose celular e conseqüentemente disfunção tireoidiana, onde os antioxidantes celulares podem ser esgotados, inclusive a GSH.

Anastasilakis (2012) relata que o selênio é um mineral responsável por regular a função antioxidante, o estado redox e o metabolismo hormonal na célula tireoidiana. Entretanto, o seu estudo realizado com 86 pacientes com a suplementação de selenometionina, sugeriu que a suplementação em doses farmacológicas por um período de 6 meses não é eficaz na redução dos autoanticorpos tireoidianos ou na infiltração de linfócitos, não apresentando alterações em valores de TSH, T3 e T4 livre.

Os pesquisadores justificaram tal resultado devido às diferenças de concentração de selênio nos participantes, que podem ser afetadas pela ingestão alimentar devido à diferentes regiões geográficas, até mesmo dentro de um país.

No que diz respeito à melhora da qualidade de vida dos participantes, apenas dois estudos fizeram a análise através do questionário SF-36, que consiste em um método padronizado composto por perguntas sobre o bem estar físico e mental. Pilli *et al.* (2015) e Eskes *et al.* (2013), concluíram que a qualidade de vida dos participantes não foi significativamente afetada pela suplementação de selênio, seja na forma de selenito de sódio ou de selenometionina. Ressalta-se que ambos os estudos tiveram como resultado a inalteração dos níveis de anticorpos TPOAb e de TSH, o que poderia justificar a ineficácia da suplementação na qualidade de vida dos participantes.

Estes dados vêm de encontro com o estudo realizado por Gartner *et al.* (2002), onde as mudanças ocasionadas pela suplementação de selênio não tiveram impacto na qualidade de vida, porém a baixa ingestão de selênio pode estar associada a maior incidência de depressão e alterações de humor. De acordo com o estudo, a taxa de renovação de alguns neurotransmissores é alterada em pacientes com a deficiência de selênio.

Portanto, mesmo o selênio sendo um mineral essencial presente em diversas selenoproteínas que participam da síntese dos hormônios tireoidianos, a eficácia do uso de sua suplementação em indivíduos com Tireoidite de Hashimoto permanece

incerta, necessitando de mais pesquisas.

CONCLUSÃO

Ao analisar os estudos, concluiu-se que não é possível afirmar que a suplementação de selênio é eficaz para a redução dos níveis de anticorpos TPOAb e TgAb, assim como dos níveis de TSH, T3 e T4 livre e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

A eficácia da suplementação de selênio em Tireoidite de Hashimoto permanece duvidosa para a ciência, principalmente pela divergência dos estudos que apresentaram uma redução dos níveis de anticorpos contra a tireoide peroxidase. Os estudos analisados apresentaram diferentes metodologias, diversas formas de suplementação e foram aplicados somente em regiões com o solo com baixo teor de selênio. Além disso, nas pesquisas não foram avaliados dados como a composição da dieta dos participantes (consumo de vitaminas, minerais, fitoquímicos com poderes antioxidantes e de alimentos industrializados), sendo uma característica que poderia influenciar os resultados.

105

Neste sentido, as pesquisas aqui analisadas demonstraram maior eficácia da suplementação de selênio em indivíduos residentes em regiões com baixo teor do mineral, sugerindo melhores efeitos naqueles pacientes que possuem a deficiência do nutriente, onde o sistema de defesa antioxidante apresenta-se enfraquecido devido à redução das selenoproteínas.

Visto que o selênio desempenha uma importante função no sistema antioxidante e que este estudo verificou alterações de estresse oxidativo em indivíduos com Tireoidite de Hashimoto, sugere-se a realização de novas pesquisas, com aplicação em regiões de solos com diferentes níveis do mineral para efeito comparativo e uma análise da composição da dieta alimentar em conjunto com a suplementação, visando ampliar o conhecimento e averiguar a influência do mineral na patogênese e melhora do quadro da doença.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.; LICHTMAN, A. H; PILLAI, S. **Imunologia Básica, funções e distúrbios do sistema imunológico**.4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 336p.

ANASTASILAKIS, AD. *et al.* Selenomethionine treatment in patients with autoimmune thyroiditis: a prospective, quasi-randomised trial. **International Journal of Clinical Practice**, v.66, n.4, p. 378-383, abr., 2012.

BASER, H.*et al.* Assesment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. **Endocrine**, v.48, n.3, p.916-923, abr., 2014.

COTINGUIBA, G. *et al.* Methods of the antioxidant defense: a literature review. **Cient Ciênc Biol Saúde**, v.15, n. 3, p. 231-237, marc., 2013.

ESKES, S. *et al.* Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies. **Clinical Endocrinology**, v.1, n.1, p.1-8, jun., 2013.

ESPOSITO, D. *et al.* Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial. **Journal Endocrinol Invest**, v. 40, p. 83-89, ago., 2016.

GARTNER, R. *et al.* Selenium Supplementation in Patients with Autoimmune Thyroiditis Decreases Thyroid Peroxidase Antibodies Concentrations. **The Journal of Endocrinology & Metabolism**, v. 4, n. 87, p. 1687-1691, abr., 2002.

KNEZEVIC, J. *et al.* Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1-16, jun., 2020.

KOBAYASHI, R. *et al.* Thyroid function in patients with selenium deficiency exhibits high free T4 to T3 ratio. **Clinical Pediatric Endocrinology**, Kashihara, v. 30, n. 1, p. 19-26, jan., 2021.

MANCINI, A. *et al.* Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. **Mediators Inflamm**, v. 2016, p. 1-12, mar., 2016.

MEZZOMO, T. R.; NADAL, J. Effect of nutrientes and dietary substances on thyroid function and hypothyroidism. **Demetra**, v. 11, n. 2, p. 427-443, 2016.

OPAZO, M. *et al.* Intestinal Microbiota Influences Non-intestinal Related Autoimmune Disease. **Front. Microbiol.**, v. 9, n. 432, p. 1-20, mar., 2018.

PEDERSEN, I. B., *et al.* A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid

autoantibodies in the population. **Clinical Endocrinology**, v.75, p. 120 – 126, fev., 2011.

PILLI, T. *et al.* IFN γ -Inducible Chemokines Decrease upon Selenomethionine Supplementation in Women with Euthyroid Autoimmune Thyroiditis: Comparison between Two Doses of Selenomethionine (80 or 160 μ g) versus Placebo. **European Thyroid Journal**, v. 4, p. 226-233, out., 2015.

PIROLA, I. *et al.* Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis. **Endokrynologia Polska**, Brescia, v. 67, n. 6, p. 567-571, 2016.

ROSTAMI, R. *et al.* Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: Inter-relationships to biomarkers of thyroid function. **Clinical Biochemistry**, v. 46, p. 308-312, jul., 2013.

SGARBI, J. A.; MACIEL, R. M.B. Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 53, n. 1, p. 5-14, jul., 2009.

TIAN, X. *et al.* Selenium Supplementation May Decrease Thyroid Peroxidase Antibody Titer via Reducing Oxidative Stress in Euthyroid Patients with Autoimmune Thyroiditis. **International Journal of Endocrinology**, v. 1, n. 1, p. 1-7, jun., 2020.

107

WINTHER, K. *et al.* Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population. **European Journal of Endocrinology**, v. 172, n. 6, p. 657-667, 2015.