

DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS E HIPOTIREOIDISMO

NUTRITIONAL DEFICIENCIES AND HYPOTHYROIDISM

SORAYA HUNGRIA PEREIRA¹, XISTO SENA PASSOS², YARA LÚCIA MARQUES MAIA^{3*}

1. Acadêmica do curso de Graduação em Nutrição da Universidade Paulista - UNIP; 2. Doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás. Docente titular do curso de Graduação em Nutrição da Universidade Paulista – UNIP 3. Mestre em Ciências Ambientais e Saúde. Docente dos cursos de Graduação em Nutrição e Farmácia da Universidade Paulista – UNIP e docente dos cursos de Nutrição e Farmácia da Faculdade Estácio de Sá de Goiás – FESGO.

* Rua C-241 Qd 542 Lt 13 Jardim América – Goiânia – GO. e-mail: yaramaia.science@gmail.com

Recebido em 05/08/2020. Aceito para publicação em 29/09/2020

RESUMO

Introdução: Vários micronutrientes são essenciais para o metabolismo dos hormônios tireoidianos, como iodo, selênio, zinco, ferro, vitamina A, magnésio, vitamina D, dentre outros. A deficiência deles no organismo compromete a função da tireoide, podendo levar a distúrbios tireoidianos, sendo o hipotireoidismo o mais frequente. **Objetivo:** O objetivo deste artigo é fornecer uma revisão da literatura descrevendo como alguns nutrientes estão envolvidos na síntese, secreção e metabolismo dos hormônios tireoidianos, e a influência de deficiências na fisiopatologia do hipotireoidismo. **Metodologia:** A revisão da literatura foi realizada utilizando os descritores Tireoide, Hipotireoidismo, Micronutrientes, Disfunção Tireoidiana e Levotiroxina, associados a 48 fontes. **Discussão:** A tireoide depende de iodo para sintetizar seus hormônios, e sua deficiência leva a alterações tireoidianas. O selênio é cofator das desidases, que convertem T4 em T3, enquanto o zinco aumenta sua atividade e contribui para a ligação hormonal, e juntos atuam na defesa imunológica, antioxidante e anti-inflamatória da glândula. Desidases e peroxidase tireoidiana são dependentes de ferro, e sua deficiência prejudica a síntese e o metabolismo dos hormônios. A vitamina A tem seu papel na produção hormonal, atuando na hipófise, na tireoide e também na periferia. O magnésio, apesar das poucas evidências de influência na tireoide, quando em deficiência severa gera inflamação e estresse oxidativo, prejudicando a glândula. A vitamina D atua no sistema imunológico, e sua deficiência está associada à tireoidite de Hashimoto. **Considerações finais:** De acordo com os estudos, observou-se que as deficiências nutricionais podem ser a principal causa das disfunções tireoidianas, principalmente do hipotireoidismo.

PALAVRAS-CHAVE: Tireoide; Hipotireoidismo; Micronutrientes; Disfunção Tireoidiana; Levotiroxina.

ABSTRACT

Introduction: Several micronutrients are essential for thyroid hormones metabolism, as iodine, selenium, zinc, iron, vitamin A, magnesium and vitamin D, among others. These elements deficiency in body compromises the function of thyroid gland, which can lead to thyroid disorders, with hypothyroidism being the most frequent. **Objective:** The aim of this article is to provide a

literature review describing how some nutrients are involved in synthesis, secretion and thyroid hormones metabolism, and the influence of their deficiencies on the pathophysiology of hypothyroidism. **Methodology:** The literature review was performed using the descriptors Thyroid, Hypothyroidism, Micronutrients, Thyroid Dysfunction and Levothyroxine, associated with 48 sources. **Discussion:** Thyroid is dependent on iodine to synthesize its hormones, and its deficiency leads to thyroid changes. Selenium is a cofactor of deiodinases, which convert T4 to T3, while zinc increases its activity and contributes to hormonal binding, and together they act in the immune, antioxidant and anti-inflammatory defense of the gland. Deiodinases and thyroid peroxidase are iron dependent, and their deficiency impairs hormones synthesis and metabolism. Vitamin A has its role in hormonal production, acting on the pituitary, thyroid and also on the periphery. Magnesium, despite little evidence of influence on the thyroid, when in severe deficiency generates inflammation and oxidative stress, which damage the gland. Vitamin D acts in the immune system, and its deficiency is associated with Hashimoto's thyroiditis. **Final considerations:** According to the studies, it was observed that nutritional deficiencies can be the main cause of thyroid dysfunction, mainly hypothyroidism.

KEYWORDS: Thyroide; Hypothyroidism; Micronutrients; Thyroid Dysfunction; Levothyroxine.

1. INTRODUÇÃO

As disfunções da glândula tireoide, em especial o hipotireoidismo, destacam-se dentre as alterações endócrinas mais comuns, apresentando alta prevalência no Brasil, principalmente o hipotireoidismo subclínico (HS) e a tireoidite de Hashimoto (BRENTA et al., 2013; MEZZOMO; NADAL, 2016; PUSZKARZ et al., 2018).

Os hormônios tireoidianos (HTs) tetraiodotironina (T4) e tri-iodotironina (T3), produzidos pela glândula tireoide, regulam diversas funções metabólicas, principalmente a estimulação do metabolismo e a atividade das células, contribuindo para a homeostase do organismo (MOLINA, 2014). O hipotireoidismo é

caracterizado por uma deficiência da produção dos hormônios pela glândula, e acomete adultos de ambos os sexos, idosos, crianças, gestantes e principalmente mulheres adultas (RODRIGUES et al., 2010; BRENTA et al., 2013).

O diagnóstico é feito usualmente por endocrinologistas e atualmente por outros especialistas como nutrólogos, ginecologistas, cardiologistas e também nutricionistas. Embora o hipotireoidismo seja um problema comum, frequentemente permanece não detectado devido à dificuldade de associação dos sintomas com a disfunção, podendo esta ser confundida com alterações metabólicas e outras doenças como depressão, anemia, síndrome metabólica, problemas cardíacos, entre outras. Isto se deve aos sinais e sintomas inespecíficos, tornando as dosagens bioquímicas um padrão para o diagnóstico, principalmente no caso do HS (BRENTA et al., 2013; CHAKER et al., 2017).

O tratamento clínico padrão do hipotireoidismo é a terapia hormonal com T4 (levotiroxina sódica), e em poucos casos a terapia combinada de T4 e T3. No entanto, apesar da farmacoterapia, uma proporção considerável de pacientes permanece com as manifestações clínicas da disfunção, quando então, é estabelecida a conduta usual de aumento da dosagem dos hormônios, sem a investigação de deficiências nutricionais que podem contribuir ou até mesmo serem a causa da disfunção tireoidiana. No HS, o tratamento permanece controverso na prática clínica (BRENTA et al., 2013; CHAKER et al., 2017; HENNESSEY, 2017).

É importante compreender e avaliar as deficiências nutricionais para investigar as causas do hipotireoidismo, pois muitos nutrientes são fundamentais para a síntese, secreção e metabolismo dos hormônios da tireoide, como iodo, selênio, zinco (MEZZOMO; NADAL, 2016), ferro, vitamina A (HESS, 2010), magnésio (WANG et al., 2018), vitamina D (KRYSIK et al., 2017) e outros micronutrientes (PUSZKARZ et al., 2018). A deficiência desses nutrientes é muito comum, prejudicando a função da glândula tireoide e causando, além do hipotireoidismo, outras doenças e inúmeras alterações metabólicas que podem impactar a saúde e a qualidade de vida (TRIGGIANI et al., 2009; HESS, 2010). As causas das deficiências nutricionais são basicamente a baixa ingestão, a absorção deficiente e perdas sanguíneas, incluindo fluxo menstrual excessivo, podendo levar a deficiência de ferro, e uma maior incidência de hipotireoidismo em mulheres adultas (RODRIGUES et al., 2010).

A influência dos nutrientes na função tireoidiana ainda é pouco compreendida e avaliada, e requer mais estudos e conhecimento por parte dos profissionais médicos e nutricionistas para estabelecimento de ações preventivas, diagnóstico e terapias mais eficazes no tratamento do hipotireoidismo (MEZZOMO; NADAL, 2016). Dessa forma, com base na literatura, este trabalho teve como objetivo descrever os nutrientes essenciais no metabolismo da glândula tireoide, e a relação de suas deficiências na fisiopatologia do hipotireoidismo.

2. METODOLOGIA

Este estudo constituiu-se de uma revisão da literatura de aspecto descritivo com base em artigos científicos relacionando nutrientes à função tireoidiana e ao hipotireoidismo, utilizando-se dos descritores Tireoide, Hipotireoidismo, Micronutrientes (Iodo, Selênio, Zinco, Ferro, Vitamina A, Magnésio e Vitamina D), Disfunção tireoidiana e Levotiroxina.

A coleta de dados foi realizada através do site Google Acadêmico e nas bases de dados do *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) e do PubMed, selecionando artigos publicados no período de 2002 a 2020. Foram adicionados 42 artigos, três diretrizes brasileiras e três livros.

3. DISCUSSÃO

FUNÇÃO E METABOLISMO DA GLÂNDULA TIREOIDE

A principal função da glândula tireoide consiste na síntese, armazenamento e secreção dos HTs. A síntese e a secreção dos hormônios são reguladas por retroalimentação negativa pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, um sistema clássico, dinâmico e adaptativo. No hipotálamo, o hormônio liberador de tireotrofina (TRH) estimula a produção hipofisária do hormônio tireoestimulante (TSH), que, por sua vez, estimula a produção e liberação de T4 e T3 na circulação pela glândula tireoide. Esses hormônios inibem a secreção de TSH por meio da inibição da secreção de TRH. O TSH desempenha papel fundamental na função tireoidiana, regula a captação de nutrientes pela tireoide, bem como o transporte intracelular de proteínas específicas envolvidas na síntese, no armazenamento e na liberação dos hormônios tireoideanos (HT). (MOLINA, 2014; CHATZITOMARIS et al., 2017).

A biossíntese dos HTs ocorre na região apical da célula folicular da tireoide através da glicoproteína tireoglobulina (Tg) que atua no suporte para a iodinação dos resíduos de tirosina e para a síntese e armazenamento dos hormônios. A principal enzima relacionada à biossíntese hormonal é a peroxidase tireoidiana (TPO), responsável pela oxidação do iodeto e sua incorporação em resíduos de tirosina da Tg (MOLINA, 2014). A síntese da Tg e da TPO ocorre sob controle do TSH (TRIGGIANI et al., 2009).

A glândula tireoide secreta aproximadamente 90% de T4 e apenas 10% de T3 na circulação. Contudo, 80% desse T4 é convertido em T3 nos tecidos periféricos por desiodação, através da remoção sequencial de moléculas de iodo do T4 para formar T3 ou rT3 (T3 reverso). Embora essa desiodação ocorra predominantemente no fígado, também ocorre em outros órgãos e tecidos, e na própria tireoide. Os outros 20% de T4 são captados pela hipófise e hipotálamo, onde serão convertidos também em T3, gerando o mecanismo de *feedback*. É do T3, o hormônio bioativo, cerca de cinco vezes mais potente

que o pró-hormônio T4, que depende a atividade de praticamente todos os tecidos do organismo, já que todos eles potencialmente expressam receptores de T3. A ruptura desses mecanismos de retroalimentação resulta em manifestações de excesso ou deficiência da função dos HTs (NUNES, 2003; MOLINA, 2014; MEZZOMO; NADAL, 2016; CHATZITOMARIS et al., 2017).

Os HT são transportados na circulação ligados a proteínas. Cerca de 70% estão ligados à globulina ligante da tiroxina (TBG, do inglês *Thyroxine-Binding globulin*), e o restante está ligado à transtirretina e à albumina. Uma pequena fração de cada hormônio circula na forma livre (MOLINA, 2014).

A disfunção tireoidiana pode resultar de três fatores: (1) alteração nos níveis dos HT circulantes, (2) comprometimento do metabolismo desses hormônios na periferia e (3) resistência às ações desses hormônios em nível tecidual (MOLINA, 2014). As causas da disfunção, além das deficiências nutricionais, incluem jejum (a partir de 24 horas), restrição calórica (menos de 20 kcal/kg de peso), inflamação crônica, estresse físico e emocional, desequilíbrio do cortisol, alteração no ritmo circadiano, metais tóxicos, fatores genéticos, autoimunidade e baixa disponibilidade de energia, oxigênio e glutatona (MOURA; CIÊNCIAS, 2004; JOSEPH-BRAVO et al., 2015; CHATZITOMARIS et al., 2017; PUSZKARZ et al., 2018). O indivíduo com função normal da tireoide é chamado de eutireóideo. O estado clínico resultante da alteração da função tireoidiana é classificado em hipotireoidismo (baixa função da tireoide) ou hipertireoidismo (função excessiva da tireoide). As doenças autoimunes relacionadas à tireoide resultam em duas patologias: na doença de Graves (hiperplasia da glândula tireoide) e na tireoidite de Hashimoto (destruição da tireoide) (MOLINA, 2014).

HIPOTIREOIDISMO

Hipotireoidismo refere-se à condição patológica da insuficiência da ação dos HT. Pode ser classificado como hipotireoidismo primário, central (secundário e terciário) e periférico. A forma mais frequente é o hipotireoidismo primário, manifesto ou clínico, e consiste em doença da glândula tireoide. Bioquimicamente é definido como concentrações séricas elevadas de TSH e concentrações livres de T4 e T3 abaixo do intervalo de referência (MOLINA, 2014; CHAKER et al., 2017). O hipotireoidismo secundário é caracterizado pela deficiência de TSH, o terciário, pela deficiência de TRH, enquanto o periférico é extratireoidiano, causado por uma super expressão da enzima desidase tipo III (CHAKER et al., 2017).

O hipotireoidismo primário acomete cerca de 5% dos indivíduos (sendo apenas 50% diagnosticados), normalmente mulheres e idosos (>65 anos), com menor frequência em homens e crianças. O hipotireoidismo central e o periférico são raros, representando menos de 1% dos casos (DITTRICH et al., 2011; BRENTA et al.,

2013; MEZZOMO; NADAL, 2016; CHAKER et al., 2017).

A causa mais comum de hipotireoidismo primário é a doença autoimune conhecida como tireoidite de Hashimoto (TH), cuja patogênese ainda não está clara, contudo, de acordo com especialistas, os hábitos nutricionais têm impacto em seu desenvolvimento. Entre as prováveis causas, a principal é a deficiência de iodo na dieta, além da deficiência de vitamina D e selênio, e fatores genéticos (CHAKER et al., 2017; PUSZKARZ et al., 2018). A TH é caracterizada pela alteração da imunidade mediada pelas células T provocando a destruição do tecido tireoidiano, (MEZZOMO; NADAL, 2016). O diagnóstico baseia-se na ocorrência do hipotireoidismo e na presença de anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO) e anticorpos anti-tireoglobulina (anti-Tg) no sangue (MOLINA, 2014). A TH afeta pessoas em todas as faixas etárias, incluindo crianças, mas principalmente entre 30 a 65 anos, com maior prevalência em mulheres (MOLINA, 2014; PUSZKARZ et al., 2018).

O hipotireoidismo subclínico ou leve, que geralmente é considerado um sinal de falência tireoidiana precoce, com ausência de sintomas clínicos, é definido pelas concentrações de TSH acima do intervalo de referência e pelas concentrações livres de T4 e T3 dentro da referência (MEZZOMO; NADAL, 2016; CHAKER et al., 2017). O HS tem elevada prevalência no Brasil, particularmente entre mulheres, idosos e populações deficientes em iodo (COOPER; BIONDI, 2012; SGARBI et al., 2013).

As manifestações clínicas do hipotireoidismo variam de nenhum sintoma a risco de morte, e incluem fadiga, cansaço, sensibilidade ao frio, extremidades frias, ganho de peso, constipação, perda de cabelo, unhas quebradiças, pele e cabelos secos, voz rouca, memória prejudicada e dificuldade de concentração, fluxo menstrual anormal, infertilidade, edema, e inúmeras outras (MOLINA, 2014; MEZZOMO; NADAL, 2016; CHAKER et al., 2017). Adicionalmente podem estar presentes disfunção mitocondrial e do metabolismo dos carboidratos, dislipidemia e risco de doença cardiovascular (ASHIZAWA et al., 2010; SINHA et al., 2014), evidenciando a importância de uma avaliação clínica mais profunda, principalmente a investigação de deficiências nutricionais.

MICRONUTRIENTES

Iodo

O iodo é um elemento químico não metálico essencial para humanos e animais, e tem como único papel fisiológico conhecido a sua incorporação nos HT, T4 e T3, correspondendo respectivamente a 65% e 59% de seus pesos moleculares (TRIGGIANI et al., 2009).

Sua deficiência afeta cerca de 800 milhões de pessoas no mundo resultando em distúrbios de deficiência de iodo (DDI) (TRIGGIANI et al., 2009). Sua ingestão inadequada, principalmente em regiões

com baixo teor de iodo no solo, prejudica a função tireoidiana podendo causar hipotireoidismo, bócio, nódulos e câncer na tireoide, além de danos à função reprodutiva, danos de crescimento e de desenvolvimento fetal e na lactação, e retardo mental em qualquer fase da vida (RASMUSSEN et al., 2002; PATRICK, 2008; ZIMMERMANN, 2009; HESS, 2010).

O iodo necessário para a síntese dos HT é proveniente da dieta, absorvido pelo intestino na forma de iodeto inorgânico (TRIGGIANI et al., 2009). Após sua absorção, o iodeto fica restrito ao fluido extracelular sendo removido pela tireoide (20%) e pelos rins (80%) (MOLINA, 2014).

Os folículos tireoidianos captam o iodeto circulante por meio da NIS, a Na⁺/I⁻ *Symporter*, uma proteína que realiza o cotransporte de sódio-iodeto. Após entrar na tireoide o iodeto é transportado para a membrana apical onde é oxidado em uma reação de organificação do iodo que envolve a TPO, a oxidase tireoidiana (ThOx) e o peróxido de hidrogênio (H₂O₂). O iodeto oxidado é incorporado aos resíduos de tirosina dentro da Tg, catalisadas pela TPO, originando as moniodotirosinas (MIT) e as diiodotirosinas (DIT), que são enzimaticamente acopladas formando a tri-iodotironina (T3). O acoplamento de duas moléculas de DIT forma a tetraiodotironina (T4) (VAISMAN et al., 2004; MOLINA, 2014; MEZZOMO; NADAL, 2016). Portanto, a biossíntese dos HT é dependente da disponibilidade de iodo nos folículos tireoidianos, da síntese adequada de Tg e das enzimas envolvidas na incorporação do iodo aos resíduos de tirosina da molécula de Tg (MEZZOMO; NADAL, 2016).

No controle da função tireoidiana, o iodeto tem como principais efeitos diminuir a resposta da tireoide ao TSH; inibir agudamente sua própria oxidação; reduzir sua captura após um atraso na resposta da tireoide ao TSH; e, em altas concentrações, inibir a concentração do HT. Pequenas mudanças na ingestão de iodo são suficientes para modular a resposta da tireoide ao TSH pelo iodeto, desempenhando um papel importante no mecanismo de retroalimentação negativa (CHUNG, 2014).

Em casos de baixo consumo de iodo (<100µg/L), a tireoide adapta-se, ocorrendo aumento da secreção de TSH pela hipófise. Esse aumento de TSH eleva a depuração plasmática de iodeto inorgânico pela tireoide, através da estimulação da expressão da proteína NIS. Desde que a ingestão diária de iodo permaneça acima de 50µg/L, mesmo com uma diminuição do iodo inorgânico circulante no plasma, a absorção absoluta de iodo pela tireoide permanece adequada e o teor de iodo na tireoide encontra-se dentro dos limites normais, aproximadamente 10-20mg. Abaixo desse limiar muitos indivíduos desenvolvem os DDI. O TSH elevado também estimula a produção de H₂O₂ pelas células da tireoide, podendo induzir a fibrose e destruição da glândula, impedindo o reparo celular (MEZZOMO; NADAL, 2016).

Para o controle dos DDI, têm sido desenvolvidas várias estratégias governamentais, como a

suplementação de iodo no sal e no óleo vegetal. No entanto, determinadas subpopulações não atingem a ingestão adequada de iodo mesmo em países considerados iodo-suficientes, mostrando que mesmo após a erradicação do bócio endêmico, falta um controle nutricional de iodo para evitar os DDI (MEZZOMO; NADAL, 2016).

Por outro lado, ingestões excessivas de iodo acima de 20mg/dia também levam à TH e ao hipotireoidismo (MEZZOMO; NADAL, 2016). A administração de altas doses de iodo eleva os níveis plasmáticos de iodeto inibindo a organificação do iodo dentro da tireoide, reduzindo a secreção hormonal. Esse fenômeno autorregulador é conhecido como 'efeito Wolff-Chaikoff'. Estudos referem que o HS é mais prevalente em áreas onde há uma ingestão elevada de iodo (MOLINA, 2014; MEZZOMO; NADAL, 2016). Entretanto, estudos com populações japonesas, que consomem iodo na dieta aproximadamente 5 a 14 vezes acima do limite superior de segurança, revelam que níveis mais altos de iodo parecem não ter efeito supressor na função tireoidiana, e ainda que níveis elevados de iodo na urina não previram aumento no volume da glândula tireoide (PATRICK, 2008).

A única fonte de iodo para os seres humanos é a alimentação, no entanto está presente na natureza em quantidades muito pequenas, elevando o risco de deficiência em locais onde os alimentos consumidos provêm de áreas iodo-insuficientes. As principais fontes alimentares de iodo são o sal iodado, algas, peixes e frutos do mar, e vegetais que crescem em solos ricos em iodo. Também são fontes a castanha do Brasil e, leite e seus derivados, desde que oriundos de animais que tenham pastado em solos ricos em iodo ou alimentados com rações que contenham o nutriente (TRIGGIANI et al., 2009; MOLINA, 2014; MEZZOMO; NADAL, 2016; KATAGIRI et al., 2017).

A última atualização da RDA recomendada de iodo é de 150µg/dia para adultos, 220µg/dia para gestantes e 290µg/dia para lactantes. Porém, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda no mínimo 75µg de iodo ao dia, o que corresponde a 10g de sal iodado (MEZZOMO; NADAL, 2016).

Atualmente, a avaliação de iodo na urina de 24 horas é o método padrão aceito para medir as reservas corporais de iodo, já que 90% do iodo ingerido é excretado na urina (PATRICK, 2008). Entretanto, a urina indica o iodo ingerido, e não a adequação ou a suficiência de iodo (ZIMMERMANN; DELANGE, 2004). Estudos mostram que a concentração sérica de Tg pode ser um bom marcador do estado de iodo, visto que sua deficiência crônica aumenta os níveis séricos de Tg. A concentração ideal de Tg seria em torno de 11µg/L, como marcador de ingestão adequada de iodo (RASMUSSEN et al., 2002).

Selênio

O selênio é um mineral essencial para a saúde humana, e a glândula tireoide contém suas maiores

concentrações entre todos os tecidos. Diante disso, o selênio na forma de selenocisteína, exerce sua função no organismo sendo incorporado às selenoproteínas nos tireócitos, atuando na biossíntese e metabolismo dos HTs, no sistema imunológico e nos mecanismos antioxidantes e anti-inflamatórios. Dentre os oito tipos de selenoproteínas que atuam na tireoide, as principais são as isoenzimas desidases (tipo I, II, embora não a III), a tireodoxina redutase e a glutatona peroxidase (ZIMMERMANN; KÖHRLE, 2002; TRIGGIANI et al., 2009; MAHMOODIANFARD et al., 2015; MEZZOMO; NADAL, 2016).

A selenocisteína é cofator das desidases que catalisam a conversão de T4 em T3 ou rT3, e estas em T2, e cada tipo atua em órgãos e tecidos específicos (MOLINA, 2014; CHATZITOMARIS et al., 2017). A glutatona peroxidase e a tireodoxina redutase são expressas no tecido tireoidiano e protegem a glândula tireoide de danos oxidativos causados pela produção de H₂O₂ durante a síntese dos HT (HESS, 2010).

A deficiência nutricional de selênio é constante nas doenças da glândula tireoide, incluindo hipotireoidismo, HS, TH, aumento da tireoide, câncer de tireoide e doença de Graves (HU; RAYMAN, 2017). A deficiência leva a redução das selenocisteínas e o comprometimento da atividade das desidases, diminuindo a capacidade de desidatação para a conversão de T4 em T3. No hipotireoidismo, a atividade da desidase tipo I é diminuída (TRIGGIANI et al., 2009).

A deficiência de selênio aumenta a sensibilidade da tireoide à necrose, causada pela sobrecarga de iodeto nas glândulas deficientes em iodo (TRIGGIANI et al., 2009). Portanto, em casos de deficiência grave de iodo combinada com a de selênio, deve-se primeiramente, corrigir a deficiência de iodo, evitando a piora do hipotireoidismo. Conclui-se, que o selênio protege a glândula tireoide dos danos causados pela exposição excessiva ao iodeto (MEZZOMO; NADAL, 2016).

Estudos mostram que a deficiência de selênio está associada à função prejudicada do sistema imunológico, e mesmo uma deficiência moderada pode contribuir para o desenvolvimento de doenças autoimunes da tireoide, especialmente a TH. O selênio pode reduzir os níveis séricos de anti-TPO por regular as células T estimulando a resposta imune em pacientes com TH, inclusive na gravidez e pós-parto (HU; RAYMAN, 2017). Entretanto, a supressão requer uma suplementação de selênio com doses superiores a 100µg/dia, sendo esta dose suficiente para maximizar as atividades da glutatona peroxidase (TURKER et al., 2006; TRIGGIANI et al., 2009; HU; RAYMAN, 2017).

A castanha-do-Brasil é a principal fonte alimentar de selênio no Brasil, com concentrações variando de 3 a 300µg (ROSSI; POLTRONIERI, 2019). Recomenda-se o consumo de 2 a 3 castanhas diariamente para o aporte adequado de selênio. Outras fontes de selênio incluem carnes, aves, peixes, frutos do mar, os vegetais do gênero *Brassicaceae* como couve, brócolis e repolho, bem como os do gênero *Allium*, incluindo alho, cebola e alho-poró. As concentrações das fontes de selênio dependem do teor

do mineral no solo (TRIGGIANI et al., 2009; ROSSI; POLTRONIERI, 2019).

A RDA atual de selênio para adultos recomenda 55 µg/dia, e para gestantes e lactantes 60 e 70 µg/dia, respectivamente (MEZZOMO; NADAL, 2016). No entanto, em dietas com baixa ingestão de selênio ou nenhuma fonte, a recomendação de suplementação é de 50-100µg/dia para elevar os níveis séricos de selênio a cerca de 140µg/L, sendo suficiente para otimizar a síntese de todas as selenoproteínas, e assim, prevenir ou tratar o hipotireoidismo (HU; RAYMAN, 2017). A ingestão excessiva de selênio ou a suplementação acima de 500 µg/dia pode ter efeitos tóxicos (MAHAN; RAYMOND, 2018).

Zinco

O zinco, um mineral essencial para as atividades de mais de 300 enzimas, também tem um importante papel no metabolismo dos HTs (MAHMOODIANFARD et al., 2015). Ele é um componente dos receptores de T3, e sua deficiência impacta negativamente a ligação hormonal, reduzindo as concentrações de T4 e T3 livres e a taxa metabólica dos hormônios, enquanto que sua suplementação tem efeito oposto (MAHMOODIANFARD et al., 2015; PUSZKARZ et al., 2018). Também está envolvido na síntese e função do TRH, através de um processo dependente de zinco (MAHMOODIANFARD et al., 2015; TALEBI et al., 2019).

Devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, ele atua na defesa imunológica do organismo, portanto quanto menor a concentração sérica de zinco, maior a concentração de anticorpos tireoidianos (PUSZKARZ et al., 2018).

Estudos demonstraram um nível significativamente mais baixo de zinco em pacientes com hipotireoidismo (MEZZOMO; NADAL, 2016; TALEBI et al., 2019), e evidenciaram que a suplementação de zinco nesses pacientes, normalizou os níveis de TSH, T4, T3 total e livre, e reduziu o rT3 (HESS, 2010; MEZZOMO; NADAL, 2016). Por outro lado, os HTs são essenciais para a absorção de zinco e, portanto, em pacientes com hipotireoidismo pode haver deficiência de zinco adquirida, pelo comprometimento de sua absorção gastrointestinal (BETSY et al., 2013; TALEBI et al., 2019).

Há ainda relatos na literatura, de que a deficiência de zinco pode causar HS, pois ele, assim como o selênio, aumenta a atividade da desidase tipo II (MAHMOODIANFARD et al., 2015; MEZZOMO; NADAL, 2016). Apesar das evidências, são necessários mais estudos para esclarecer a relação entre zinco e hipotireoidismo.

As principais fontes alimentares de zinco são carnes, ovos, peixes, fígado, mariscos, além de cereais integrais, feijões e sementes de abóbora e girassol (PUSZKARZ et al., 2018; ROSSI; POLTRONIERI, 2019). A RDA é de 11 mg/dia para homens e 8 mg/dia para mulheres (ROSSI; POLTRONIERI, 2019). A recomendação da

suplementação de zinco é de 20 a 50mg/dia. Sugere-se níveis séricos ideais de zinco entre 90-150µg/dL para uma função tireoidiana adequada (BETSY et al., 2013).

Ferro

O ferro é um oligoelemento também essencial para o metabolismo adequado dos HTs. A deficiência de ferro reduz a atividade da TPO, uma hemoproteína dependente do ferro, que diminui a síntese dos HT, podendo causar hipotireoidismo, HS e TH (ZIMMERMANN; KÖHRLE, 2002; DAHIYA et al., 2016; HU; RAYMAN, 2017; TALEBI et al., 2019). O metabolismo da tireoide é prejudicado pela deficiência de ferro por anemia e pelo transporte de oxigênio diminuído, semelhante ao comprometimento da tireoide por hipóxia (ZIMMERMANN; KÖHRLE, 2002; HESS, 2010).

A anemia ferropênica (AF) diminui T4 e T3 total, com queda do T3 em maior proporção, reduz a conversão periférica de T4 em T3, pois as desidases dependem de ferro, podendo aumentar TSH. A deficiência de ferro prejudica a resposta do TSH ao TRH exógeno, diminui a renovação do T3 e a ligação nuclear ao T3 (ZIMMERMANN; KÖHRLE, 2002; HESS, 2010; DAHIYA et al., 2016).

Hipotireoidismo e AF estão fortemente interligados. AF pode causar hipotireoidismo e HS basicamente por baixa ingestão e pelas perdas sanguíneas, principalmente em decorrência do ciclo menstrual, podendo esta ser uma das causas da maior prevalência de hipotireoidismo em mulheres em idade reprodutiva. Todavia, o hipotireoidismo clínico, HS e TH causam má absorção do ferro ou diminuição na incorporação do ferro, levando à AF. Assim, a condição se torna um ciclo vicioso, pois a deficiência de ferro pode ser causa e efeito do hipotireoidismo (RAVANBOD et al., 2013; DAHIYA et al., 2016; HU; RAYMAN, 2017). Resultados de estudos demonstraram que o tratamento combinado de ferro com levotiroxina, em pacientes hipotireoideos com anemia, foi mais eficiente para melhorar o estado do ferro do que a terapia de ambos isoladamente (RAVANBOD et al., 2013), provavelmente, devido à uma sinergia na síntese da hemoglobina.

AF reduz a eficácia da profilaxia com iodo nos DDI, prejudicando a resposta ao sal iodado em crianças em áreas de bócio endêmico. Portanto, a suplementação de iodo combinada com ferro tem maior efeito no metabolismo da tireoide em crianças com deficiência de ferro (ZIMMERMANN; KÖHRLE, 2002; HESS, 2010).

Para o aporte de ferro, as fontes alimentares, principalmente heme, incluem carne vermelha, fígado e gema de ovo, e do ferro não heme, vegetais verde-escuros e leguminosas, acompanhadas de um alimento rico em vitamina C, além das farinhas de trigo e milho fortificadas com ferro, comercializadas no Brasil. A RDA do ferro tem variação entre homens (8mg/dia), mulheres em idade reprodutiva (18mg/dia), gestantes

(27mg/dia) (ROSSI; POLTRONIERI, 2019). O Programa Nacional de Suplementação de Ferro, no Brasil, que recomenda 120mg/dia para adultos e de 7-11mg/dia para crianças de 6 a 24 meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Como sugestão de suplementação para adultos, 40-80mg/dia de ferro bisglicinato (melhor tolerado pelo trato gastrointestinal) em dias alternados, que aumenta a biodisponibilidade do ferro, demonstrando maior eficácia na reversão da anemia (MORETTI et al., 2015; HU; RAYMAN, 2017). Quanto maior a concentração de ferro, menor a expressão do gene HFE, aumentando a hepcidina que bloqueia o ferro (VUJIC, 2014; MORETTI et al., 2015). Para avaliar o estado do ferro, deve-se dosar a ferritina, que deve compreender níveis acima de 70ng/ml, sendo o mínimo necessário para o equilíbrio do ferro no organismo, para garantir ferro suficiente na medula óssea e para o metabolismo adequado da tireoide (RUSHTON; BARTH, 2010).

Vitamina A

A vitamina A (VA), lipossolúvel, é convertida no organismo em sua forma ativa, o retinol (ROSSI; POLTRONIERI, 2019), e seu estado desempenha importante papel no metabolismo dos HTs. Na hipótese, a deficiência de VA reduz a síntese de TSH. Na tireoide, sua deficiência diminui a captação de iodo tireoidiano, prejudica a síntese de Tg e o acoplamento de resíduos de iodotirosina para formar os HT, reduz T3 e T4 intratireoidianos, causando hipertrofia da tireoide. Na periferia, a deficiência da VA aumenta T4 e T3, total e livre, reduz a conversão hepática de T4 a T3 e diminui a captação e a ligação de T3 (ZIMMERMANN, 2007).

Em dois estudos, investigando o impacto da deficiência de VA e de iodo no metabolismo da tireoide em crianças, o primeiro concluiu que a suplementação de VA juntamente com o sal iodado melhora a eficácia do sal iodado (ZIMMERMANN et al., 2004), enquanto o outro, mostrou que a suplementação de VA isolada reduziu TSH circulante, Tg sérica e o tamanho da tireoide, sem afetar as concentrações de HTs (ZIMMERMANN et al., 2007).

Em outro estudo, SABOOR-YARAGHI et al. (2012) demonstraram que a suplementação com altas doses de VA diminui TSH por meio da expressão negativa do gene TSH-b, podendo prevenir e tratar o HS (SABOOR-YARAGHI et al., 2012).

A maior fonte de VA é o fígado bovino, além dos ovos, frutas e vegetais alaranjados, e vegetais verde-escuros. A recomendação da OMS quanto à ingestão diária de VA, por sexo e faixa etária, é 400-1300mg/dia ou 1.333-4.333UI (ROSSI; POLTRONIERI, 2019). Mais estudos são necessários para avaliar os efeitos da deficiência de VA, e sua interação com o iodo, no metabolismo da tireoide.

Magnésio

Magnésio é um oligoelemento cofator de mais de

300 enzimas que regulam uma variedade de processos biológicos. Sua função no metabolismo da tireoide ainda não está clara, principalmente diante de resultados conflitantes no estado de magnésio em indivíduos com hipotireoidismo clínico, HS e TH. O magnésio sérico não representa totalmente o estado nutricional, pois sua maior parte se encontra intracelular (WANG et al., 2018).

Foi observado que a deficiência severa de magnésio, em pacientes com TH, pode causar a doença, não por ativar respostas autoimunes, e sim, devido à inflamação e estresse oxidativo (WANG et al., 2018). Portanto, mais estudos são necessários para esclarecer a influência do magnésio e sua deficiência na função da tireoide.

As principais fontes alimentares de magnésio são cereais integrais, vegetais folhosos verdes, espinafre, nozes, frutas, legumes e tubérculos (como a batata). A RDA do magnésio é 320-420mg/dia (ROSSI; POLTRONIERI, 2019).

Vitamina D

A vitamina D é uma molécula esteroide, com uma de suas formas principais a vitamina D3, sintetizada na pele humana através da exposição solar (KIM, 2017). A vitamina D3 regula o sistema imunológico, e sua frequente deficiência tem sido associada a tireoidites autoimunes, principalmente à TH (KRYSIK et al., 2017).

Resultados de um recente estudo demonstraram que pacientes deficientes em vitamina D com TH, após a suplementação com a vitamina, elevaram os níveis séricos de 25(OH)D e reduziram os anticorpos tireoidianos, particularmente anti-TPO. Este achado indica que a suplementação de vitamina D pode reduzir a autoimunidade tireoidiana em pacientes com TH (KRYSIK et al., 2017).

A principal fonte de vitamina D é a exposição solar. Fontes dietéticas têm baixa distribuição na natureza, mas podem ser encontradas em maior quantidade nos peixes gordurosos (sardinha, salmão, atum) e cogumelos. Alimentos como carne vermelha, gema de ovo, leite integral e manteiga, apresentam quantidades inferiores de vitamina D (ROSSI; POLTRONIERI, 2019).

A deficiência de vitamina D é definida com concentrações séricas de 25(OH)D < 20ng/ml. Apesar da inexistência de dados sobre a concentração ideal no tratamento de TH, são necessários níveis séricos mais altos que os típicos (D'AURIZIO et al., 2015). Para o tratamento de doenças autoimunes, incluindo TH, são necessários níveis de 25(OH)D entre 40-60ng/ml, sendo recomendada suplementação diária de 5.000-10.000UI para manter essa concentração e modular a função imunológica (GRANT et al., 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho realizou uma revisão sobre a importância dos nutrientes no metabolismo adequado da

glândula tireoide, sendo observadas deficiências dos micronutrientes iodo, selênio, zinco, ferro, vitamina A, magnésio e vitamina D em pacientes com hipotireoidismo clínico, HS e TH.

Estes micronutrientes são considerados os principais envolvidos na síntese e no metabolismo dos HTs, e agem de forma isolada ou em conjunto na produção hormonal e no metabolismo da glândula. A deficiência de um ou mais desses elementos compromete a função tireoidiana, podendo causar vários distúrbios da tireoide.

Diante da alta prevalência de hipotireoidismo, impactando a saúde e a qualidade de vida, da dificuldade no diagnóstico e de poucos resultados significativos no tratamento padrão, é imperativo que sejam realizados mais estudos e novas diretrizes para a terapia, além de protocolos de avaliação nutricional para investigar o estado de minerais e vitaminas no organismo.

5. REFERÊNCIAS

- [1] ASHIZAWA, K.; IMAIZUMI, M.; TOMINAGA, T.; SERA, N.; HIDA, A. Metabolic cardiovascular disease risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism. **Clinical Endocrinology**, v. 72, p. 689–95, 2010. Disponível em: <https://bit.ly/3a4ILHt>
- [2] BETSY, A.; BINITHA, M. P.; SARITA, S. Zinc deficiency associated with hypothyroidism: An overlooked cause of severe alopecia. **International Journal of Trichology**, v. 5, n. 1, p. 40–42, 2013. Disponível em: <https://bit.ly/2Pt8Pmg>
- [3] BRENTA, G.; VAISMAN, M.; SGARBI, J. A.; et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 57, n. 4, p. 265–98, 2013. Disponível em: <https://bit.ly/3iaaE3B>
- [4] CHAKER, L.; BIANCO, A. C.; JONKLAAS, J.; PEETERS, R. P. Hypothyroidism. **The Lancet**, v. 390, p. 1550–62, 2017. Disponível em: <https://bit.ly/3i5tRDu>
- [5] CHATZITOMARIS, A.; HOERMANN, R.; MIDGLEY, J. E.; et al. Thyroid allostasis-adaptive responses of thyrotropic feedback control to conditions of strain, stress, and developmental programming. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, p. 1–28, 2017. Disponível em: <https://bit.ly/3gwlSPH>
- [6] CHUNG, M. H. R. Iodine and thyroid function. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism - APEM**, v. 19, p. 8–12, 2014. Disponível em: <https://bit.ly/2DGejHm>
- [7] COOPER, D. S.; BIONDI, B. Subclinical thyroid disease. **The Lancet**, v. 379, p. 1142–54, 2012. Elsevier Ltd. Disponível em: <https://bit.ly/3kc1jtX>
- [8] D'AURIZIO, F.; VILLALTA, D.; METUS, P.; DORETTO, P.; TOZZOLI, R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? **Autoimmunity Reviews**, v. 14, n. 5, p. 363–69, 2015. Elsevier B.V. Disponível em: <https://bit.ly/2PsWILa>
- [9] DAHIYA, K.; VERMA, M.; DHANKHAR, R.; et al. Thyroid profile and iron metabolism: Mutual relationship

- in hypothyroidism. **Biomedical Research (India)**, v. 27, n. 4, p. 1–4, 2016. Disponível em: <https://bit.ly/33t71BP>
- [10] DITTRICH, R.; BECKMANN, M. W.; OPPELT, P. G.; et al. Thyroid hormone receptors and reproduction. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 90, n. 1, p. 58–66, 2011. Elsevier Ireland Ltd. Disponível em: <https://bit.ly/33sQFJq>
- [11] GRANT, W. B.; LAHORE, H.; MCDONNELL, S. L.; et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1–19, 2020. Disponível em: <https://bit.ly/3kc3WvP>
- [12] HENNESSEY, J. V. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. **Endocrine**, v. 55, n. 1, p. 6–18, 2017. Disponível em: <https://bit.ly/33u2q2r>
- [13] HESS, S. Y. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 24, n. 1, p. 117–32, 2010. Elsevier Ltd. Disponível em: <https://bit.ly/3kgIB19>
- [14] HU, S.; RAYMAN, M. P. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. **Thyroid**, v. 27, n. 5, p. 597–610, 2017. Disponível em: <https://bit.ly/2XuMEAc>
- [15] JOSEPH-BRAVO, P.; JAIMES-HOY, L.; URIBE, R. M.; CHARLI, J. L. TRH, the first hypophysiotropic releasing hormone isolated: Control of the pituitary-thyroid axis. **Journal of Endocrinology**, v. 226, n. 2, p. T85–T100, 2015. Disponível em: <https://bit.ly/3gxWfOe>
- [16] KATAGIRI, R.; YUAN, X.; KOBAYASHI, S.; SASAKI, S. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. **PLoS ONE**, v. 12, n. 3, p. 1–24, 2017. Disponível em: <https://bit.ly/3gydG1f>
- [17] KIM, D. The role of vitamin D in thyroid diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 9, p. 1–19, 2017. Disponível em: <https://bit.ly/31AHWCD>
- [18] KRYSIAK, R.; KOWALCZE, K.; OKOPIEŃ, B. The effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid men with autoimmune thyroiditis and testosterone deficiency. **Pharmacological Reports**, v. 71, n. 5, p. 798–803, 2017. Disponível em: <https://bit.ly/3gAXcFG>
- [19] MAHAN, L. K.; RAYMOND, J. L. **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 14ª Edição ed. Rio de Janeiro, 2018.
- [20] MAHMOODIANFARD, S.; VAFA, M.; GOLGIRI, F.; et al. Effects of Zinc and Selenium Supplementation on Thyroid Function in Overweight and Obese Hypothyroid Female Patients: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 34, n. 5, p. 391–99, 2015. Disponível em: <https://bit.ly/33qrs5>
- [21] MEZZOMO, T. R.; NADAL, J. Efeito Dos Nutrientes E Substâncias Alimentares Na Função Tireoidiana E No Hipotireoidismo. **DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde**, v. 11, n. 2, p. 427–44, 2016. Disponível em: <https://bit.ly/2DqnY58>
- [22] MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Suplementação de Ferro. , 2013. Disponível em: <https://bit.ly/2Ps3g7r>
- [23] MOLINA, P. E. **Fisiologia Endócrina**. 4a Edição ed. New Orleans, Louisiana: Lange, 2014.
- [24] MORETTI, D.; GOEDE, J. S.; ZEDER, C.; et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. **Blood**, v. 126, n. 17, p. 1981–89, 2015. Disponível em: <https://bit.ly/31nKjIM>
- [25] MOURA, C. C. P. DE; CIÊNCIAS, D. DE. Regulação da Síntese e Secreção de Tireotrofina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 48, n. 1, p. 40–52, 2004. Disponível em: <https://bit.ly/3gwUaf>
- [26] NUNES, M. T. Hormônios Tiroideanos: Mecanismo de Ação e Importância Biológica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 6, p. 639–43, 2003. Disponível em: <https://bit.ly/2DGO1EU>
- [27] PATRICK, L. Iodine: Deficiency and therapeutic considerations. **Alternative Medicine Review**, v. 13, n. 2, p. 116–27, 2008. Disponível em: <https://bit.ly/2XvLCeg>
- [28] PUSZKARZ, I.; SC, M.; GUTY, E.; et al. Role of food and nutrition in pathogenesis and prevention of Hashimoto's thyroiditis. **Journal of Education, Health and Sport**, v. 8, n. 7, p. 394–401, 2018. Disponível em: <https://bit.ly/30wYRqd>
- [29] RASMUSSEN, L. B.; OVESEN, L.; KNUDSEN, N.; LAURBERG, P.; PERRILD, H. Relations between various measures of iodine intake and thyroid volume, thyroid nodularity, and serum thyroglobulin. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, p. 1069–76, 2002. Disponível em: <https://bit.ly/3fwV3td>
- [30] RAVANBOD, M.; ASADIPOOYA, K.; KALANTARHORMOZI, M.; NABIPOUR, I.; OMRANI, G. R. Treatment of iron-deficiency anemia in patients with subclinical hypothyroidism. **American Journal of Medicine**, v. 126, n. 5, p. 420–24, 2013. Elsevier Inc. Disponível em: <https://bit.ly/3a0rzD1>
- [31] RODRIGUES, L. P.; REGINA, S.; JORGE, P. F. Deficiência de ferro na mulher adulta. **Revista brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, , n. 55, 2010. Disponível em: <https://bit.ly/33wxZbU>
- [32] ROSSI, L.; POLTRONIERI, F. **Tratado de Nutrição e Dietoterapia**. 2019.
- [33] RUSHTON, D. H.; BARTH, J. H. What is the evidence for gender differences in ferritin and haemoglobin? **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 73, n. 1, p. 1–9, 2010. Disponível em: <https://bit.ly/2PtWDkZ>
- [34] SABOOR-YARAGHI, A. A.; FARHANGI, M. A.;

- KESHAVARZ, S. A.; ESHRAGHIAN, M.; OSTADRAHIMI, A. The effect of vitamin A supplementation on thyroid function in premenopausal women. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 31, n. 4, p. 268–74, 2012. Disponível em: <https://bit.ly/31i1BXE>
- [35] SGARBI, J. A.; MACIEL, L. M. Z.; VAISMAN, M.; JUNIOR, R. M. M.; WARD, L. S. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, n. 3, p. 166–83, 2013. Disponível em: <https://bit.ly/30vnAv1>
- [36] SINHA, R. A.; SINGH, B. K.; YEN, P. M. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, p. 1–8, 2014. Elsevier Ltd. Disponível em: <https://bit.ly/2PqYib7>
- [37] TALEBI, S.; GHAEDI, E.; SADEGHI, E.; et al. Trace Element Status and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. **Biological Trace Element Research**, 2019. Disponível em: <https://bit.ly/3icVeM5>
- [38] TRIGGIANI, V.; TAFARO, E.; GIAGULLI, V.; et al. Role of Iodine, Selenium and Other Micronutrients in Thyroid Function and Disorders. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets**, v. 9, n. 3, p. 277–94, 2009. Disponível em: <https://bit.ly/2Pu2xmo>
- [39] TURKER, O.; KUMANLIOGLU, K.; KARAPOLAT, I.; DOGAN, I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. **Journal of Endocrinology**, v. 190, n. 1, p. 151–56, 2006. Disponível em: <https://bit.ly/2Poasl8>
- [40] VAISMAN, M.; ROSENTHAL, D.; CARVALHO, D. P. Enzimas envolvidas na organificação tireoideana do iodo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 1, p. 9–15, 2004. Disponível em: <https://bit.ly/3gzOMhG>
- [41] VUJIĆ, M. Molecular basis of HFE-hemochromatosis. **Frontiers in Pharmacology**, p. 1–6, 2014. Disponível em: <https://bit.ly/39Y92XX>
- [42] WANG, K.; WEI, H.; ZHANG, W.; et al. Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive anti-thyroglobulin antibody and hypothyroidism: A cross-sectional study. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2018. Disponível em: <https://bit.ly/33tDhov>
- [43] ZIMMERMANN, M. B. Interactions of vitamin A and iodine deficiencies: Effects on the pituitary-thyroid axis. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 77, n. 3, p. 236–40, 2007. Disponível em: <https://bit.ly/2EVs9Xd>
- [44] ZIMMERMANN, M. B. Iodine deficiency. **Endocrine Reviews**, v. 30, n. 4, p. 376–408, 2009. Disponível em: <https://bit.ly/3ifzPIB>
- [45] ZIMMERMANN, M. B.; JOOSTE, P. L.; MABAPA, N. S.; et al. Vitamin A supplementation in iodine-deficient African children decreases thyrotropin stimulation of the thyroid and reduces the goiter rate. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 86, n. 4, p. 1040–44, 2007. Disponível em: <https://bit.ly/33wF7VI>
- [46] ZIMMERMANN, M. B.; KÖHRLE, J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: Biochemistry and relevance to public health. **Thyroid**, v. 12, n. 10, p. 867–78, 2002. Disponível em: <https://bit.ly/39ZCexH>
- [47] ZIMMERMANN, M. B.; WEGMÜLLER, R.; ZEDER, C.; CHAOUKI, N.; TORRESANI, T. The effects of vitamin A deficiency and vitamin A supplementation on thyroid function in goitrous children. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 11, p. 5441–47, 2004. Disponível em: <https://bit.ly/3gyRIAF>
- [48] ZIMMERMANN, M.; DELANGE, F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: A review and recommendations. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 58, n. 7, p. 979–84, 2004. Disponível em: <https://bit.ly/39XofIE>