



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**TÍTULO: O EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE SELÊNIO NOS NÍVEIS
DOS ANTICORPOS ANTI-PEROXIDASE NA TIREOIDITE DE
HASHIMOTO**

ALUNA: Fernanda Fontes Cohen

Professora Orientadora: Daniela de Araújo Medeiros Dias

**Brasília
2017**

1. INTRODUÇÃO

A tireoidite de Hashimoto, também conhecida como tireoidite linfocitária crônica (BROWN, 2009), consiste em uma doença autoimune, complexa e intrigante, posto que ainda não possui etiologia e patogênese definida de forma completa (CATUREGLI; DE REMIGIS; ROSE, 2014). Além disso, constitui-se no tipo mais comum de tireoidite sendo a causa mais usual de hipotireoidismo (PEARCE; FARWELL; BRAVERMAN, 2003). Destaca-se ainda que, quando comparadas aos homens, as mulheres possuem pelo menos 8 vezes mais chance de desenvolver a patologia, que é também mais encontrada em brancos e asiáticos do que em americanos africanos (CATUREGLI; DE REMIGIS; ROSE, 2014).

Essa doença é caracterizada por uma inflamação crônica da glândula tireóide (CATUREGLI; DE REMIGIS; ROSE, 2014) ocasionada por um processo autoimune, iniciado com a ativação de células T auxiliares as quais induzem a secreção de anticorpos pelas células B (PEARCE; FARWELL; BRAVERMAN, 2003) devido à produção excessiva de citocinas (BROWN, 2009). O anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO) é considerado o melhor marcador sorológico para estabelecer o diagnóstico dessa tireoidite sendo detectado em aproximadamente 95% dos pacientes. Por sua vez, o anti-tireoglobulina (anti-Tg) é menos sensível – positivo apenas em 60 a 80% dos pacientes – e menos específico do que o anti-TPO (CATUREGLI; DE REMIGIS; ROSE, 2014).

Na evolução da patologia, ocorre perda gradual da função da tireóide, acompanhada pela elevação do TSH (Hormônio Tireoestimulante). Enquanto T4 (Tiroxina) e T3 (Triiodotironina) apresentam-se normais, classifica-se em hipotireoidismo subclínico. Com a progressão da falência da glândula, o T4 diminui, instalando-se o hipotireoidismo clínico. O avanço da doença levará à baixa também de T3 e o surgimento dos sinais e sintomas (MARTINS et al., 2009), como constipação, bradicardia, anemia, oligomenorréia, retenção hídrica, perda de memória, depressão, entre outros (CATUREGLI; DE REMIGIS; ROSE, 2014).

O tratamento médico convencional é realizado pela administração de levotiroxina para reposição de T4, levando à normalização do TSH (MARTINS et al., 2009). Uma vez que não existe modalidade específica de terapia para suprimir a destruição

autoimune, o procedimento adotado é paliativo (TURKER et al., 2006). Apesar da efetividade observada na maioria dos doentes, ainda é uma conduta controversa (CATUREGLI; DE REMIGIS; ROSE, 2014). Assim, o desenvolvimento de terapias alternativas baseadas nos mecanismos conhecidos dessa patologia, no lugar de tratar apenas os sintomas, melhorará a qualidade de vida dos pacientes (CATUREGLI et al., 2013).

Dentre outros aspectos, a manutenção da função imune-endócrina, o metabolismo e a homeostase celular dependem do selênio (VENTURA; MELO; CARRILHO, 2017). Sob estresse, há depleção sérica desse micronutriente (PIZENT et al., 1999; SINGH et al., 1991). Certas doenças também podem impactar na sua via metabólica e no seu nível sanguíneo (SCHOMBURG; KOHRLE, 2008). Na deficiência de selênio, as células T supressoras não inibem a produção de algumas interleucinas, o que resulta na estimulação de células T autorreativas e na produção de auto-anticorpos (VENTURA; MELO; CARRILHO, 2017). Aqueles pacientes com resposta imune ativada estão mais susceptíveis a essa deficiência e podem se beneficiar em maior proporção da suplementação (SCHOMBURG; KOHRLE, 2008).

A recomendação nutricional para o selênio preconizada pela Recommended Dietary Allowance (RDA) é de 55µg/dia e o nível máximo tolerável (UL) é de 400µg (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000). Estudos têm mostrado que a suplementação com selenometionina normaliza a liberação linfocitária de citocinas, inibindo a secreção de interferon gama (IFN-γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e interleucina 2 (IL-2) (KRYSIK; OKOPIEN, 2011), e esse efeito é aumentado quando combinado com o tratamento com levotiroxina (VENTURA; MELO; CARRILHO, 2017). Sugere-se que essa regulação da secreção de citocinas diminua os níveis de anti-TPO (KRYSIK; OKOPIEN, 2011). Visto que esse anticorpo é o mais relevante marcador do Hashimoto, buscar mecanismos de modulação dessa resposta autoimune é de fundamental importância.

Diante do exposto, este estudo teve por objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o efeito da suplementação do selênio nos níveis de anticorpos anti-peroxidase na tireoidite de Hashimoto.

2. METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado por meio de uma revisão de literatura a respeito do tema mediante consulta à base de dados PUBMED. Na pesquisa, buscou-se publicações em língua inglesa, utilizando os descritores DeSC: Autoimmune Thyroiditis; Thyroiditis; Autoantibodies; Selenium. Foram aplicados os seguintes filtros: data de publicação no período de 2007 a 2017; e artigos cujo tipo de publicação não era revisão de literatura. Em princípio, obteve-se 71 artigos.

A análise de dados foi iniciada a partir da seguinte sequência de leitura: títulos, resumos e artigo na íntegra. Selecionou-se publicações originais em humanos que avaliaram o efeito da suplementação de selênio nos anticorpos anti-peroxidase na tireoidite autoimune e que forneceram maior compreensão do tema proposto para esse trabalho. Foram excluídos da pesquisa: artigos de revisão; estudos de caso isolados; estudos ainda não concluídos; estudos em animais; estudos apenas em crianças, adolescentes e gestantes; publicações com classificação qualis abaixo de B3; estudos realizados com pacientes com hipertireoidismo; estudos não realizados com portadores da Tireoidite de Hashimoto; que não avaliem os parâmetros de anticorpos anti-peroxidase; que avaliem exclusivamente o tratamento medicamentoso com levotiroxina; que avaliem apenas o status de selênio nos indivíduos. Empreendeu-se uma leitura minuciosa e crítica dos manuscritos para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e posterior agrupamento de subtemas que sintetizem as produções.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 71 artigos presentes nas bases de dados, foram elegíveis 11 de acordo com os critérios estabelecidos nesta revisão, conforme descrito na Tabela 1. Destaca-se que foi verificada uma diferença na distribuição da população estudada, com maior prevalência de Hashimoto em pacientes do sexo feminino, estatística essa já apresentada em literatura (CATUREGLI; DE REMIGIS; ROSE, 2014). Esse achado foi claramente observado em todas as amostras dos estudos avaliados, visto que os grupos de intervenção que incluíam ambos os sexos sempre apresentavam número bem mais expressivo de mulheres do que homens.

Vale ressaltar que houveram diferentes formas de intervenção em diferentes estágios de evolução da doença pela heterogeneidade no uso ou não da levotiroxina. Além disso, nos trabalhos selecionados, resultados divergentes foram alcançados quanto ao efeito nos anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO).

A literatura tem buscado alternativas no tratamento da tireoidite de Hashimoto com o intuito de modular o sistema imunológico e o processo inflamatório característico dessa patologia. Nesse sentido, verifica-se que alguns estudos avaliaram marcadores os quais estão diretamente ligados ao mecanismo de defesa antioxidante, como a enzima da classe da glutathione peroxidase GPx1 (DE FARIAS et al., 2015), além de citocinas envolvidas na sinalização imunológica, como a IL-2 (YU et al., 2017).

Nesse sentido, De Farias e colaboradores (2015), ao verificar o impacto da suplementação de selenometionina no controle oxidativo, encontraram que a elevação de selênio intracelular reduziu o dano provocado por espécies reativas de oxigênio pela elevação na expressão das GPxs. Também concluíram que o aumento da GPx1 auxilia na melhora do estado redox no tireócito devido ao aumento da atividade das tioredoxina redutases. Por sua vez, Yu et al. (2017) verificou o efeito imunomodulador a partir da diminuição da IL-2 no grupo suplementado, revelando melhora no desequilíbrio da resposta Th1 (linfócito T auxiliar do tipo 1), o qual é predominante em pacientes com tireoidite autoimune. Como o desenvolvimento dessa doença envolve infiltração linfocítica, Esposito et al. (2016) resolveu analisar o efeito da

selenometionina nas citocinas inflamatórias Th1 e Th2 em células T CD4⁺ e CD8⁺. Entretanto, não obteve sucesso na intervenção, seja nesses parâmetros, seja no anticorpo anti-TPO.

Destaca-se que a deficiência de selênio pode estar relacionada com a ocorrência da tireoidite de Hashimoto (DE FARIAS et al., 2015; MAZOKOPAKIS et al., 2007; NORDIO; PAJALICH, 2013). Sabe-se que esse nutriente é um elemento essencial para a saúde tireoidiana, visto que participa das enzimas envolvidas na síntese hormonal e na defesa antioxidante (MAIA; CASTRO; DE FARIAS, 2016; VENTURA; MELO; CARRILHO, 2017). Interessante salientar um achado de correlação positiva entre a concentração sanguínea de selênio e o T4 livre, e negativa com o TSH (YU et al., 2017), sugerindo que a depleção desse mineral pode estar ligada à propensão ao hipotireoidismo em indivíduos susceptíveis e à progressão da doença. Corroborando com essa hipótese, De Farias et al. (2015) mostrou que, quanto menor a concentração de selênio antes da suplementação, maior foi o aumento na atividade da GPx1 na intervenção.

Ao encontro desse achado, aponta-se que o quadro de repleção moderada desse mineral nos participantes pode ter refletido na diferença não significativa observada na atividade da GPx3 e na concentração da selenoproteína P depois de 6 ou 12 meses de intervenção (PILLI et al., 2015). Pode-se inferir que esse fato tenha contribuído para ineficácia da suplementação na redução das taxas de anti-TPO nesse estudo. Dessa forma, é possível que o estado da reserva de selênio influencie nos resultados obtidos.

Percebe-se efeitos positivos no anticorpo anti-peroxidase em intervenções nas quais a dosagem utilizada de selênio é maior do que a dose diária recomendada de 55µg (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000). Nacamulli et al. (2010) suplementou os pacientes com 80µg de selenito de sódio. Já Yu et al. (2017), apesar de ter realizado estudo de curto prazo – 3 meses, conseguiu êxito com dosagens diárias ainda maiores chegando à UL – 400µg. Nos demais estudos com resultados favoráveis, a suplementação ficou na faixa de 80 a 200µg, sendo essa dose maior predominante nos estudos de menor tempo de duração. Vale ressaltar que não foram reportados efeitos adversos no uso do selênio nas diversas doses e tempos de administração, com exceção de Mazokopakis et al. (2007) que apontou 3 pacientes (3,75%) com desconforto gástrico.

Diante desses dados, uma dificuldade observada na comparação dos artigos é a falta de padronização no tipo de suplementação utilizada e a proporção de selênio (Se) de acordo com a forma escolhida. Em Nordio e Basciani (2017), os pacientes receberam 16,6mg de l-selenometionina e consta neste trabalho que isso corresponderia a 83µg de Se. Por sua vez, De Farias et al. (2015) utiliza selenometionina na concentração de 200µg e informa que essa quantidade corresponde à 80µg de Se. Por mais que ambos os estudos trabalhem com a mesma quantidade líquida de Se, fica complicado comparar com os demais que não fornecem essa informação de correspondência. Nos trabalhos citados, supostamente o mesmo tipo de suplementação, selenometionina, trouxe concentrações bem distintas de selênio. Ademais, ainda há casos de outras formas utilizadas, como o selenito de sódio (KARANIKAS et al., 2008; NACAMULLI et al., 2010).

Outra falta de padrão ocorre no momento definido para administração do selênio, o que prejudica no estabelecimento do que seria ideal. Bem-sucedidos ou não, os trabalhos apresentam linhas de abordagem variadas. Alguns estudos informam apenas que a suplementação ocorreu uma vez ao dia (ANASTASILAKIS et al., 2012; ESPOSITO et al., 2016; MAZOKOPAKIS et al., 2007; NACAMULLI et al., 2010; PILLI et al., 2015). Pirola et colaboradores (2016) afirmam que a selenometionina era utilizada após refeição. Outros utilizaram a prescrição de uso duas horas antes ou após refeição (DE FARIAS et al., 2015; KARANIKAS et al., 2008; NORDIO; BASCIANI, 2017; NORDIO; PAJALICH, 2013). Por sua vez, apenas Yu et al. (2017) orientou a suplementação duas vezes ao dia.

Ponto interessante avaliado por Yu e colaboradores (2017) foi a diferença dos resultados da suplementação em indivíduos eutireoideos e aqueles já com hipotireoidismo instalado. Quando comparados com os pacientes não suplementados, observou-se diferença significativa na redução do anti-TPO apenas naquele subgrupo de pacientes com redução na função tireoidiana, que provavelmente foi reflexo do estado de selênio desses indivíduos. De fato, os dados mostram que, antes do tratamento, sujeitos eutireoideos estavam com valores mais elevados desse micronutriente, favorecendo resultado mais positivo da suplementação naqueles com função tireoidiana prejudicada (YU et al., 2017).

Mais do que efeitos nos parâmetros sanguíneos, alguns trabalhos demonstram melhora tanto no bem-estar de pacientes quanto na ecogenicidade da

glândula tireóide (NACAMULLI et al., 2010; PIROLA et al., 2016). Quadros de aparente remissão da doença também são apontados por resultados negativos de anti-TPO alcançados (NACAMULLI et al., 2010). Em outro estudo (NORDIO; PAJALICH, 2013), observa-se níveis de anti-Tg retornando para normalidade, concomitantemente com normalização da ecogenicidade. Por sua vez, Pirola e colaboradores (2016) demonstraram que um terço dos pacientes com hipotireoidismo subclínico decorrente da tireoidite autoimune restauraram o eutireoidismo com a suplementação de selenometionina.

Apesar de trabalharem com pacientes sem uso de levotiroxina, Pirola et al. (2016) e Nacamulli et al. (2010) fazem uso de formulações diferentes e com duração bem distinta (selenometionina por 4 meses e selenito de sódio por 12 meses, respectivamente). Ademais, enquanto um aborda tanto indivíduos eutireoideos como hipotireoideos leves com TSH<8mUI/L (NACAMULLI et al., 2010), outro envolve apenas pessoas com hipotireoidismo subclínico, sendo enquadradas aquelas com 4,5mUI/L<TSH<10mUI/L (PIROLA et al., 2016). Nessa comparação das diferenças, soma-se o fato dos parâmetros ultrassonográficos terem apresentado melhora no grupo controle e no grupo de intervenção por Pirola e colaboradores (2016), o que dificulta o consenso quanto aos benefícios e a melhor forma de atuação frente a pacientes com Hashimoto.

Vale ressaltar que Nordio e Pajalich (2013) conseguem resultados positivos de forma mais expressiva no grupo com a suplementação combinada com mio-inositol (MI). Mais recentemente, Nordio e Basciani (2017) também realizaram estudo com essa mesma abordagem. Todavia, no grupo de intervenção isolada com I-selenometionina, a única alteração significativa observada foi a melhoria do bem-estar (NORDIO; BASCIANI, 2017). Por outro lado, no grupo que utilizou o combo MI-Se, houve redução significativa nos níveis de TSH, anti-TPO e anti-Tg, além de elevação do T4 livre e melhoria ainda mais proeminente no bem-estar (NORDIO; BASCIANI, 2017). Desse modo, vislumbra-se esse tratamento talvez como mais promissor e eficaz, sugerindo a busca por mais evidências que comprovem tais resultados.

Uma questão levantada em alguns estudos é a manutenção do efeito benéfico com a retirada da suplementação. Apesar da queda de 15,5% das taxas de anti-TPO observada com 6 meses de intervenção, Mazokopakis et colaboradores (2007) verificaram incremento de 4,8% nesses valores no grupo que interrompeu o uso de

selênio. Não se sabe se a longo prazo as taxas retornam para os valores anteriores, mas é essa a tendência observada. Assim sendo, fica complicado estabelecer a eficácia dessa intervenção e a durabilidade dos seus efeitos. Fato curioso observado por Mazokopakis et al. (2007) são os níveis basais maiores de anticorpos anti-peroxidase em fumantes. Promovendo a formação de radicais livres, o fumo onera mais a defesa antioxidante (MAZOKOPAKIS et al., 2007), o que pode ter contribuído para essa estatística.

Algumas pesquisas demonstram que a eficácia do uso de selênio fica aquém das expectativas e suspeita-se que diferenças nas respostas dos indivíduos podem contribuir para os resultados, além dos níveis de iodo, selênio e outras vitaminas antioxidantes no corpo (YU et al., 2017).

Quanto aos parâmetros hormonais tireoidianos, algumas alterações pontuais foram observadas. Pirola et al. (2016) referiu que 31% dos pacientes tiveram seus níveis de TSH restaurados, ou seja, reduzidos à faixa de normalidade. Já De Farias et al. (2015) apontou elevação do TSH, mas não atribuiu esse resultado ao efeito da selenometionina e sim especulou utilização irregular de levotiroxina. Por outro lado, quando houve acréscimo de myo-inositol na suplementação (NORDIO; PAJALICH, 2013), verificou-se diminuição do hormônio tireoestimulante a níveis próximos de concentrações fisiológicas, resultado esse justificado pela melhora na sensibilidade a esse hormônio pela modulação via inositol exercendo papel de segundo mensageiro.

Além das alterações no TSH, identifica-se também mudanças nos hormônios produzidos pela própria glândula tireóide. Um estudo demonstrou, ao final do terceiro mês de intervenção (metade do período), a redução do T4 livre acompanhada da elevação do T3 livre (ESPOSITO et al., 2016). Esse comportamento deve-se possivelmente ao aumento da ação das deiodinases, as quais realizam a conversão de T4 em T3. Apesar de não constar os níveis séricos de selênio nos dados do artigo, sugere-se que os pacientes tratados eram deficientes nesse mineral pela depleção no solo da região. Curioso notar que o grupo placebo apresentou queda significativa nos níveis de T3. Assim, extrapolando a análise do referido trabalho, considerando a evolução da doença e a maior necessidade de selênio, supõe-se que houve queda na atividade das deiodinases no grupo controle, prejudicando o metabolismo tireoidiano.

Dos trabalhos avaliados, alguns demonstraram que não houve diminuição significativa dos anticorpos anti-peroxidase, mas foram observados outros aspectos

os quais podem ser relevantes na melhora do quadro do Hashimoto. Pilli et al. (2015) sugeriu efeito imunomodulador da suplementação com selenometionina pelos resultados na redução de CXCL-9 e CXCL-10, as quais consistem em citocinas pró-inflamatórias que podem amplificar a resposta autoimune, reforçando o efeito protetor do selênio na progressão da doença.

Em contraposição a esses resultados, Esposito e colaboradores (2016) não encontraram impactos significativos na CXCL-10 na intervenção com l-selenometionina. Os pacientes de ambos os estudos não estavam em uso de levotiroxina, mas Esposito et al. (2016) menciona que os envolvidos haviam recém desenvolvido a tireoidite. Assim, a questão que pode ser levantada é o grau de evolução da doença entre os trabalhos. Parece que o impacto positivo em CXCL-10 foi resultado da intervenção frente a um quadro patológico um pouco mais avançado, ainda que sem tratamento medicamentoso tradicional instituído.

Outro estudo, apesar de não apresentar redução no anti-TPO, obteve diminuição significativa no anti-Tg, mas os autores afirmaram que esse resultado não teve relevância clínica por ser modesto em termos absolutos, não demonstrando melhoria na evolução da patologia (ANASTASILAKIS et al., 2012). Além da questão numérica não expressiva envolvida, esse dado pode não ter sido ressaltado positivamente pelo fato de ser um marcador menos sensível e menos específico na doença de Hashimoto quando comparado ao anti-TPO (CATUREGLI; DE REMIGIS; ROSE, 2014). O ponto interessante apresentado por Anastasilakis et al. (2012) foram as hipóteses de discrepância entre os resultados dos estudos como diferenças de concentração de selênio intratireóide; taxa de resposta distinta e tempo necessário para saturação dos estoques de selênio; e necessidades metabólicas diferentes para funções celulares dependentes desse mineral.

Diante do exposto, percebe-se a importância da suplementação de selênio no tratamento da tireoidite autoimune. Ainda que os resultados não sejam conclusivos quanto ao seu uso efetivo na diminuição das taxas dos anticorpos anti-peroxidase, parece que o impacto dessa intervenção pode trazer melhoras no quadro geral da doença, devendo ser considerada na terapia dos pacientes.

Como limitação no estabelecimento da eficácia dessa abordagem, tem-se a fase da doença contemplada nos estudos. Deveria ser realizada pesquisa estratificando os pacientes pelo grau de evolução da patologia. Entretanto, até essa

delimitação não é fácil de ser estabelecida pela própria complexidade envolvida, visto que esse distúrbio da tireóide ainda não tem nem patogênese definida de forma completa (CATUREGLI; DE REMIGIS; ROSE, 2014).

Outras limitações estão na dificuldade de estabelecer o grau de deficiência de selênio, ainda mais quando se considera os níveis intracelulares. Além disso, o tempo de intervenção maior talvez trouxesse dados mais sólidos para avaliação de efeitos de longo prazo e o tamanho da amostra envolvida poderia trazer dados mais consistentes se fosse abordado um quantitativo mais expressivo de pacientes. Apesar da definição desse parâmetro tenha sido baseada no mínimo necessário para se obter resultados significativos, certamente uma amostra mais expressiva traz um peso maior nas conclusões estabelecidas pelo estudo. Nesse sentido, existe um ensaio clínico sendo realizado por Winther e colaboradores (2014) com 236 participantes em cada grupo (placebo e controle). Infelizmente, os resultados dessa pesquisa não puderam compor a revisão porque a análise dos dados coletados só começará a ser feita no outono de 2018, segundo cronograma apresentado.

Visto que, no escopo desse trabalho, se observou resultados mais efetivos com a utilização do myo-inositol, sugere-se mais pesquisas abordando esse composto, seja de forma isolada ou combinada com o selênio, em intervenções futuras vislumbrando alternativas ao tratamento do Hashimoto. Faz-se necessário avaliar o comportamento dos marcadores com a retirada dessa suplementação, assim como já foi contemplado em alguns estudos apenas com selênio.

TABELA 1. Estudos clínicos que avaliaram o efeito do Selênio no tratamento na TIREOIDITE DE HASHIMOTO, 2007-2017.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO / LOCAL	OBJETIVOS	POPULAÇÃO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
ANASTASI LAKIS et al., 2012	Estudo prospectivo quasi-randomizado Tessalônica (Grécia)	Testar se a administração de selênio afeta as taxas de autoanticorpos da tireóide TPOAb e TgAb em CAT (HT).	n=86 pacientes com HT, 57% tomando LT sem alterar dose Grupo Se3: (n=15) 200µg SeMet por 3 meses Grupo Se6: (n=46) 200µg SeMet por 6 meses Grupo Controle: (n=25) placebo. 18 pacientes (12 Se6 e 6 controles) > biópsia da tireóide (verificar infiltração linfocitária)	Não houve diferença significativa nos níveis de TPOAb após 3 meses de suplementação (p=0,88), nem após 6 meses (p=0,62). Juntos, os grupos Se3 e Se6 obtiveram decréscimo significativo (p=0,001) no TgAb em 3 meses, sendo modesto em termos absolutos (~20UI/ml). Esse mesmo padrão foi observado em 6 meses no grupo Se6. Não houve mudança no número de linfócitos.	A suplementação de Se em doses farmacológicas por 6 meses não tem efeito clínico, hormonal e autoimune significativo na HT. Os níveis de TPOAb, hormônios tireoidianos e infiltração linfocitária tireoidiana ficaram invariáveis. A diminuição de TgAb, apesar de significativa, foi modesta em termos absolutos. Assim, não poderia ser considerada como um sinal de melhora da doença, mesmo porque não foi encontrado efeito na sua duração ou nos níveis iniciais de TPOAb em resposta ao Se.
DE FARIAS et al., 2015	Estudo grupo-paralelo, duplo-cego, controlado, randomizado, prospectivo São Paulo (Brasil)	Analisar o impacto da suplementação de Se nos níveis séricos de TPOAb e na ecogenicidade tireoidiana em pacientes com CAT, avaliando a resposta em subgrupos com genótipos diferentes de GPx1.	n=55 pacientes com CAT, mantendo TSH≤2,5µU/mL com LT quando necessário, sem alterar dose durante estudo Grupo 1: (n=28) 200µg SeMet (=~80µg Se), 2h antes ou após refeição, por 3 meses Grupo 2: (n=27) placebo (amido de milho), 2h antes ou após refeição, por 3 meses	Pacientes com SeMet apresentaram 5% de diminuição (p=0,668) nos níveis de TPOAb em 3 meses e 20% (p<0,001 vs. 3 meses) em 6 meses (3 meses pós interrupção). No grupo placebo, foi observado aumento dos níveis de TPOAb (p=0,731). Os níveis de Se estavam abaixo da faixa normal nos dois grupos, aumentando no suplementado (p<0,001) durante a intervenção. Com isso, houve aumento da atividade eritrocitária da GPx1 (p<0,001). Com a suplementação, observou-se melhora na vascularização da tireóide, normalizando valores na maioria.	A suplementação de Se foi associada com a diminuição dos níveis de TPOAb em 6 meses e o aumento da vascularização da tireóide, sem aumentar marcadores inflamatórios séricos, independente do genótipo GPx1. A redução de TPOAb pode ser resultado da elevação de Se intra-tireóide com a consequente redução do dano oxidativo pela expressão aumentada das GPx e melhoria do status redox no tireócito com o aumento da atividade das TRx.

Legenda: TPOAb=anti-tireoperoxidase / TgAb=anti-tireoglobulina / CAT=tireoidite crônica autoimune / HT=tireoidite de Hashimoto / LT=levotiroxina / SeMet=selenometionina / GPx1=glutaciona peroxidase 1 / TSH=hormônio tireoestimulante / TRx=tioredoxina redutase

Continuação Tabela 1.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO / LOCAL	OBJETIVOS	POPULAÇÃO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
ESPOSITO et al., 2017	Estudo prospectivo randomizado placebo-controle cego Distrito de Campana (Itália)	Estudar o efeito de curto prazo da I-selenometionina na função tireoidiana em pacientes eutireoideos com tireoidite de Hashimoto.	n=76 mulheres com HT Grupo 1: (n=38) 166µg I-SeMet, via oral, por dia, por 6 meses Grupo controle: (n=38) placebo	Os níveis de TSH, TPOAb e TgAb não sofreram alteração significativa após o tratamento. No grupo suplementado, os níveis de T3L subiram depois de 3 e 6 meses, comparado com os valores iniciais (p<0,04); e no grupo placebo, essas taxas baixaram, comparadas aos dados iniciais (p<0,02).	Sugere-se aumento de atividade das DIOs induzido pela I-SeMet no grupo 1 com a elevação do T3L e diminuição do T4L, visto que essa classe de enzimas é responsável pela conversão de T4 em T3 e esse comportamento não foi observado no grupo controle. Todavia, o estudo mostrou um efeito limitado na administração de curto prazo de I-SeMet, considerando os níveis inalterados de TSH, TPOAb e CXCL10.
KARANIKAS et al., 2008	Estudo randomizado prospectivo cego Viena (Áustria)	Avaliar o benefício imunológico da administração de selênio em pacientes com AIT e verificar se essa suplementação é recomendada nesses pacientes.	n=36 mulheres brancas com AIT, utilizando LT em dose para manter o TSH na faixa normal Grupo 1: (n=18) 200µg Na ₂ SeO ₃ com água 2h antes ou após uma refeição por 3 meses Grupo 2: (n=18) placebo com água 2h antes ou após uma refeição por 3 meses	Houve aumento significativo no Se sérico do grupo 1 (p<0,05), enquanto não houve alterações no placebo. Não houve diminuição significativa nos níveis médios de TPOAb depois da suplementação, nem no grupo 2. Pacientes suplementados reportaram bem-estar significativamente melhor em comparação aos pacientes que receberam o placebo. Também não se observou diferenças na produção de citocinas pelos linfócitos T nos grupos estudados.	Não houve diminuição significativa dos níveis de TPOAb e no padrão da produção de citocinas pelas células T CD4 ⁺ e CD8 ⁺ após a administração de Se, assim, pacientes com AIT com atividade moderada da doença podem não se beneficiar como os pacientes com atividade alta da doença.

Legenda: HT=tireoidite de Hashimoto / I-SeMet=I-selenometionina / TSH=hormônio tireoestimulante / TPOAb=anti-tireoperoxidase / TgAb=anti-tireoglobulina / T3L=T3 livre / DIO=deiodinase / T4L=T4 livre / AIT= tireoidite autoimune / LT=levotiroxina / Na₂SeO₃=selenito de sódio

Continuação Tabela 1.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO / LOCAL	OBJETIVOS	POPULAÇÃO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
MAZOKOPA KIS et al., 2007	Estudo prospectivo Chania - Creta (Grécia)	Avaliar os efeitos da suplementação de selênio ou sua descontinuação nos níveis séricos de anticorpos TPOAb entre pacientes gregos com tireoidite de Hashimoto.	n=80 mulheres com HT, sendo 37 em tratamento com LT, cuja dose não foi modificada ao longo do estudo Grupo A: (n=40) 200µg I-SeMet por 12 meses Grupo B: (n=40) 200µg I-SeMet por 6 meses + 6 meses sem suplementação	Houve diminuição significativa no TPOAb nos 6 primeiros meses com Se ($p < 0,0001$), sendo 5,6% no primeiro trimestre e 9,9% no segundo. No grupo A, houve redução total de 21% ($p < 0,0001$) nos 12 meses, sendo 13% no primeiro semestre e 8% no segundo. Entre 6 e 12 meses, o TPOAb do grupo B elevou em 4,8% ($p < 0,0001$), ainda permanecendo com diminuição significativa de 12,2% quando se considera o período de 1 ano. No grupo A, houve diminuição mais significativa do TPOAb em não fumantes (n=10) que fumantes ao final dos 12 meses (24,6% vs. 19,3%, $p < 0,05$). Já no B, essa diferença entre fumantes (n=22) e não fumantes não foi significativa (13,1% vs. 11,1%) no período estudado.	Em pacientes com HT, 6 meses de tratamento com Se gerou redução significativa nos níveis séricos de TPOAb, que foi mais pronunciada no segundo trimestre. A extensão da suplementação por mais 6 meses resultou em diminuição adicional de 8%, enquanto sua interrupção gerou aumento de 4,8% na concentração média de TPOAb. A diminuição de TPOAb ao longo de 12 meses de tratamento com Se foi significativamente maior entre não fumantes do que em fumantes.
NACAMULLI et al., 2010	Estudo prospectivo randomizado Pádua (Itália)	Investigar se doses fisiológicas de selênio influenciam o curso natural de tireoidite autoimune.	n=76 pacientes com AIT, com função tireoidiana normal ou SH, sem uso de LT Grupo 0: (n=30) sem tratamento Grupo 1: (n=46) 80µg Na ₂ SeO ₃ por 12 meses	A melhoria proporcional na ecogenicidade da tireóide depois de 12 meses de tratamento foi significativamente maior no grupo 1 que no grupo 0 (50% vs. 12%, $p = 0,002$). Houve queda significativa no TPOAb no grupo 1 (30%; $p = 0,0001$), enquanto o grupo 0 não apresentou diferenças estatísticas. Houve diminuição menos expressiva no TgAb no grupo 1 (14%; $p = 0,03$), com incremento não significativo no grupo 0.	Doses fisiológicas de selênio influenciam o curso natural da AIT pela melhora na estrutura tireoidiana e redução da taxa de auto-anticorpo. Esses efeitos começam a acontecer com 6 meses, mas se manifestam de forma mais completa aos 12 meses.

Legenda: TPOAb=anti-tireoperoxidase / HT=tireoidite de Hashimoto / LT=levotiroxina / I-SeMet=I-selenometionina / AIT=tireoidite autoimune / SH=hipotireoidismo subclínico / Na₂SeO₃=selenito de sódio / TgAb=anti-tireoglobulina

Continuação Tabela 1.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO / LOCAL	OBJETIVOS	POPULAÇÃO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
NORDIO; BASCIANI, 2017	Estudo controlado randomizado prospectivo Roma (Itália)	Investigar a eficácia da administração combinada de MI e Se na AIT para avaliar se esse tratamento pode restaurar o estado eutireoidiano e melhorar o bem-estar pessoal de pacientes com HT.	n=168 pacientes com HT (3<TSH<6μUI/ml; TPOAb e/ou TgAb elevados; T4L e T3L normais) Grupo A: (n=84) 16,6mg I-Semet (=83μg Se) Grupo B: (n=84) 600mg MI + 16,6mg I-Semet (=83μg Se) Ingestão com água, 2h antes ou após refeição, por 6 meses	Os níveis de TSH (p≤0.001) e TPOAb (p≤0.05) diminuíram significativamente no grupo B depois de 6 meses de tratamento, enquanto esse decréscimo não foi significativo em A. Também foi observado um aumento significativo de T4L no grupo B (p≤0.001), mas não foi significativo em A. TgAb apresentou diminuição significativa no grupo B (p≤0,01) e aumento não significativo em A. Com a intervenção, a melhora da qualidade de vida foi significativa em todos os pacientes (p≤0.001).	O tratamento combinado de MI + Se é efetivo na redução significativa dos valores de TSH e autoanticorpos na AIT, melhorando o bem-estar dos pacientes e restaurando o estado eutireoidiano de sujeitos com Hashimoto com hipotireoidismo subclínico.
NORDIO; PAJALICH, 2013	Ensaio controlado randomizado duplo-cego Roma (Itália)	Avaliar se a associação entre myo-inositol e selênio pode assegurar eutireoidismo em pacientes com hipotireoidismo subclínico com tireoidite autoimune.	n=46 mulheres com AIT sem tratamento com LT Grupo A: (n=22) 83μg SeMet Grupo B: (n=24) 600mg MI + 83μg SeMet Ingestão com água, 2h antes ou após refeição, por 6 meses	Melhora na ecogenicidade foi observada em todos os pacientes no grupo B vs. 10 pacientes no A (p<0,01). Melhora no bem-estar em 18 pacientes no grupo B vs. 8 no A, sem alterações em 6 no B vs. 14 no A (p<0,05). TSH diminuiu significativamente no grupo B em 31% (p<0,01), não apresentando diferenças no A. TPOAb diminuiu em 42% no grupo A e 44% no B, enquanto a redução de TgAb foi de 38% no grupo A e 48% no B (p<0,01). 11 pacientes do grupo B apresentaram TgAb abaixo da referência, comparado com 3 em A. A US da tireóide desses pacientes mostrou ecogenicidade normalizada.	Efeitos benéficos obtidos com o tratamento com selenometionina em pacientes no hipotireoidismo subclínico, como a presença de autoanticorpos TPOAb e TgAb, são melhorados ainda mais pelo co-tratamento com myo-inositol. Além disso, por sua ação como segundo mensageiro do TSH, a terapia com myo-inositol reduz as taxas de TSH próximas às concentrações fisiológicas.

Legenda: MI=myo-inositol / AIT=tireoidite autoimune / HT=tireoidite de Hashimoto / TSH=hormônio tireoestimulante / TPOAb=anti-tireoperoxidase / TgAb=anti-tireoglobulina / T4L=T4 livre / T3L=T3 livre / I-SeMet=I-selenometionina / SeMet=selenometionina / US=ultrassonografia

Continuação Tabela 1.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO / LOCAL	OBJETIVOS	POPULAÇÃO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
PILLI et al., 2015	Estudo prospectivo controlado randomizado Siena (Itália)	Avaliar, por 12 meses, o efeito de duas doses de Semet (80 ou 160 µg/dia) versus placebo em mulheres eutireóideas com AIT, em termos da redução de anticorpos anti-tireóideos, CXCL-9, -10 e -11 e melhora da ecogenicidade tireoidiana.	n=60 mulheres eutireóideas com AIT, sem terapia com LT Grupo placebo: (n=20) placebo por 12 meses Grupo 80-Semet: (n=20) 80µg Semet por 12 meses Grupo 160-Semet: (n=20) 160µg Semet por 12 meses	O TPOAb permaneceu inalterado nos grupos suplementados, mas apresentou elevação significativa no grupo placebo em 6 e 9 meses (p=0,012 e p=0,0018), a partir do qual manteve estabilidade. Já o TgAb mostrou redução significativa apenas nos grupos 160-Semet (p=0,007) e placebo (p=0,0006) ao final dos 12 meses. Níveis de CXCL-9 reduziram significativamente no 80-Semet depois de 12 meses (p=0,007) e no 160-Semet depois de 6 meses (p=0,001). CXCL-10 também baixou significativamente depois de 12 meses no 80-Semet (p=0,017) e no 160-Semet (p=0,002), enquanto permaneceram inalterados ou aumentados no grupo placebo.	A suplementação com Semet não teve efeito positivo no TPOAb nem na ecogenicidade tireoideana nos pacientes, mas é sugerido um potencial efeito protetor na progressão da doença visto que houve aumento significativo desses anticorpos no grupo placebo. Todavia, foi observada uma downregulation dependente de Semet de quimocinas induzidas por IFN γ , especialmente CXCL-9 e -10, as quais podem ser úteis como biomarcadores em ensaios futuros com suplementação de selênio.
PIROLA et al., 2016	Estudo prospectivo controlado randomizado Brescia (Itália)	Investigar os efeitos do tratamento com selênio em paciente com AIT e hipotireoidismo subclínico leve (TSH<10mUI/L).	n=192 adultos com hipotireoidismo subclínico leve Grupo caso: (n=96) 83µg SeMet, com água, após refeição, por 4 meses Grupo controle: (n=96) não ingeriu nada	17,2% (33/192) dos participantes restauraram o eutireoidismo (responsivos), sendo eles significativamente mais frequentes entre o grupo caso do que controle (31,3% vs. 3,1%). TPOAb diminuiu significativamente somente nos pacientes suplementados, tanto responsivos (p<0,0001) como não responsivos (p<0,001).	A suplementação de selênio pode restaurar o eutireoidismo em um terço dos pacientes com hipotireoidismo subclínico decorrente da tireoidite de Hashimoto.

Legenda: SeMet=selenometionina / AIT=tireoidite autoimune / LT=levotiroxina / TPOAb=anti-tireoperoxidade / TgAb=anti-tireoglobulina / TSH=hormônio tireostimulante

Continuação Tabela 1.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO / LOCAL	OBJETIVOS	POPULAÇÃO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
YU et al., 2017	Estudo controlado randomizado Bengbu (China)	Avaliar se a combinação do tratamento de levotiroxina (LT) com suplementação de selênio resulta em melhores efeitos terapêuticos na tireoidite linfocítica crônica comparada com a monoterapia com levotiroxina.	n= 60 pacientes adultos com tireoidite linfocítica crônica Controle (LT): Grupo LT-N: (n=16) 25µg LT por 3 meses Grupo LT-H: (n=10) começou com 25-50µg e finalizou com 50-150µg LT por 3 meses (dose ajustada para manter TSH normal) Suplementado (LTSS): Grupo LTSS-N: (n=19) 25µg LT + 200µg Se, 2x ao dia, por 3 meses Grupo LTSS-H: (n=15) começou com 25-50µg e finalizou com 50-150µg LT (dose ajustada para manter TSH normal) + 200µg Se, 2x ao dia, por 3 meses	Houve aumento expressivo de selênio sérico [Δ Se (μ g/L) = 59,82 (44,10;72,71) vs. 8,20 (-0,15;20,99); p < 0,001] e diminuição pronunciada de TPOAb [Δ (%) = 9,99 \pm 9,06 vs. 2,47 \pm 8,13; p<0,002] e TgAb [Δ (%) = 14,58 \pm 13,81 vs. 5,95 \pm 10,75; p<0,011] no grupo LTSS comparado com o grupo LT.	A combinação de levotiroxina com selênio resulta em melhores efeitos terapêuticos que a monoterapia com levotiroxina na prevenção da progressão da tireoidite linfocítica crônica.

Legenda: N=eutireóideos / H=hipotireóideos / TPOAb=anti-tireoperoxidase / TgAb=anti-tireoglobulina

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os tratamentos alternativos vêm ganhando destaque posto que a doença de Hashimoto é a tireoidite autoimune mais prevalente e que seu tratamento convencional deixa a desejar. Esses tratamentos estão sendo estudados de forma a modular a resposta imunológica e promover melhora da qualidade de vida dos pacientes buscando preservar a glândula tireóide. Nesse sentido, observa-se diversos trabalhos abordando a utilização do selênio na tentativa de conter a progressão da lesão tireoidiana e promover a remissão da doença.

Considerando que o anticorpo anti-peroxidase é o principal marcador dessa tireoidite, esta revisão avaliou os resultados da suplementação de selênio nesse parâmetro. Conclui-se que ainda não há consenso quanto à diminuição do anti-TPO na administração desse micronutriente. Entretanto, a falta de padronização dos estudos realizados e das amostras envolvidas entra como fator limitante visto que, mesmo sem estabelecer certeza da eficácia dessa terapia, vários trabalhos apontam benefícios, seja nos parâmetros dos anticorpos da tireóide, seja em outros marcadores inflamatórios que afetam a saúde da glândula e do organismo do paciente como um todo.

Diante das análises realizadas, apesar do efeito no anti-TPO ainda não estar bem estabelecido, sugere-se que o uso do selênio é benéfico na terapia de pacientes com Hashimoto, cabendo ainda ser esclarecida a dose ideal e a melhor forma de suplementação. Como limitação nas intervenções nesses indivíduos, destaca-se o fato da própria doença ser complexa e não ter patogênese bem definida, o que dificulta até a definição de um padrão nas pesquisas. Por outro lado, vislumbra-se uma nova abordagem terapêutica com o myo-inositol com eficiência ainda maior do que o uso isolado de selênio e que deve ser explorada pelos estudiosos da área.

REFERÊNCIAS

ANASTASILAKIS, A. D. et al. Selenomethionine treatment in patients with autoimmune thyroiditis: a prospective, quasi-randomised trial. **Int. J. Clin. Pract.**, Esher, v. 66, n.4, p. 378-83, abr. 2012.

BROWN, Rosalind S. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. **Curr. Opin. Pediatr.**, Filadélfia, v. 21, n. 4, p. 523-28, ago. 2009.

CATUREGLI, Patrizio et al. Hashimoto's Thyroiditis: Celebrating the Centennial Through the Lens of the Johns Hopkins Hospital Surgical Pathology Records. **Thyroid**, Nova Iorque, v. 23, n. 2, p. 142-50, fev. 2013.

CATUREGLI, P.; DE REMIGIS, A.; ROSE, N. R. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. **Autoimmun. Rev.**, Amsterdam, v. 13, n. 4-5, p. 391-97, abr./maio 2014.

DE FARIAS, C.R. et al. A randomized-controlled, double-blind study of the impact of selenium supplementation on thyroid autoimmunity and inflammation with focus on the GPx1 genotypes. **J. Endocrinol. Invest.**, Milão, v. 38, n. 10, p. 1065-74, out. 2015.

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. **J. Endocrinol. Invest.**, Milão, v. 40, n. 1, p. 83-89, jan. 2017.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids**. Washington, DC: National Academy Press, 2000. Disponível em: <<https://www.nap.edu/catalog/9810/dietary-reference-intakes-for-vitamin-c-vitamin-e-selenium-and-carotenoids>>. Acesso em: 2 abr. 2017.

KARANIKAS, G. et al. No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. **Thyroid**, Nova Iorque, v. 18, n. 1, p. 7-12, jan. 2008.

KRYSIAK, Robert; OKOPIEN, Boguslaw. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Springfield, v. 96, n.7, p. 2206-15, jul. 2011.

MAIA, C. S. C; CASTRO, A. S.; DE FARIAS, C. R. Selênio, iodo e glândula tireoide. In: COZZOLINO, Silvia M. Franciscato (org.). **Biodisponibilidade de nutrientes**. 5. ed. rev. e atual. Barueri, SP: Manole, 2016.

MARTINS, Milton de Arruda et al. **Clínica médica: doenças endócrinas e metabólicas, doenças ósseas, doenças reumatológicas.** v. 5. Barueri, SP: Manole, 2009.

MAZOKOPAKIS, E. E. et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. **Thyroid**, Nova Iorque, v. 17, n. 7, p. 609-12, jul. 2007.

NACAMULLI, D. et al. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, Oxford, v. 73, n. 4, p. 535-39, out. 2010.

NORDIO, M.; BASCIANI, S. Myo-inositol plus selenium supplementation restores euthyroid state in Hashimoto's patients with subclinical hypothyroidism. **Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.**, Roma, v. 21, sup. 2, p. 51-59, jun. 2017.

NORDIO, M.; PAJALICH, R. Combined treatment with Myo-inositol and selenium ensures euthyroidism in subclinical hypothyroidism patients with autoimmune thyroiditis. **J. Thyroid Res.**, Nova Iorque, v. 2013, Article ID 424163, p. 1-5, out. 2013. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5331475/pdf/IJE2017-2549491.pdf>>. Acesso em: 31 agosto 2017.

PEARCE, Elizabeth N.; FARWELL, Alan P.; BRAVERMAN, Lewis E. Thyroiditis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 348, n. 26, p. 2646-55, jun. 2003.

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. **Eur. Thyroid J.**, Basel, v. 4, n. 4, p. 226-33, dez. 2015.

PIROLA, I. et al. Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis. **Endokrynol. Pol.**, Warszawa, v. 67, n. 6, p. 567-71, 2016.

PIZENT, A. et al. Serum Copper, Zinc and Selenium Levels with Regard to Psychological Stress in Men. **J. Trace Elem. Med. Biol.**, Stuttgart, v.13, n.1-2, p. 34-39, jul. 1999.

SCHOMBURG, Lutz; KOHRLE, Josef. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. **Mol. Nutr. Food Res.**, Weinheim, v. 52, n. 11, p. 1235-46, nov. 2008.

SINGH, Anita et al. Biochemical indices of selected trace minerals in men: effect of stress. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 53, n. 1, p. 126-31, jan. 1991.

TURKER, Omer et al. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. **J. Endocrinol.**, Bristol, v. 190, n. 1, p. 151-56, jul. 2006.

VENTURA, Mara; MELO, Miguel; CARRILHO, Francisco. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. **Int. J. Endocrinol.**, Cairo, v. 2017, Article ID 1297658, p. 1-9, jan. 2017.

WINTHER, Kristian Hillert et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, Londres, v. 15, n. 1, p. 1-23, abr. 2014.

YU, L. et al. Levothyroxine monotherapy versus levothyroxine and selenium combination therapy in chronic lymphocytic thyroiditis. **J. Endocrinol. Invest.**, Milão, p. 1-8, maio 2017.