

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE

BRYAN DE SOUSA DOREA

**MECANISMO DE INTERAÇÃO DE ANTICORPOS CONTRA O RECEPTOR
DE TSH NA TIREOIDITE AUTOIMUNE**

Rio Branco

2022

BRYAN DE SOUSA DOREA

**MECANISMO DE INTERAÇÃO DE ANTICORPOS CONTRA O RECEPTOR
DE TSH NA TIREOIDITE AUTOIMUNE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Medicina, da UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE, como requisito parcial para a Obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Dr. Wagner de Jesus Pinto.

Rio Branco
2022

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC

D695m Dorea, Bryan de Sousa, 1996 -
Mecanismo de interação de anticorpos contra o receptor de TSH na tireoidite autoimune / Bryan de Sousa Dorea; Orientador: Dr. Wagner de Jesus Pinto. -- 2022.

41 f.: il.; 30 cm.

TCC (Graduação) – Universidade Federal do Acre, Centro de Ciências da saúde e do desporto, curso de bacharelado em Medicina. Rio Branco, 2022.
Inclui referências bibliográficas.

1. Tireoidite autoimune. 2. Anticorpos. 3. Receptor. I. Pinto, Wagner de Jesus (orientador). II. Título.

CDD: 610

Bibliotecária: Juliana Nunes de Amartine Alves CRB7-7086

MECANISMO DE INTERAÇÃO DE ANTICORPOS CONTRA O RECEPTOR DE TSH NA TIREOIDITE AUTOIMUNE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Medicina, da UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE, como requisito parcial para a Obtenção do grau de Bacharel em Meu curso.

Rio Branco, 28 de Julho de 2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Wagner de Jesus Pinto
Universidade Federal do Acre
(ORIENTADOR)

Profa. Dra. Mônica da Silva Nunes
Universidade Federal de São Carlos

Prof. Ma. Jarinne Camilo Landim Nasserala
Universidade Federal do Acre

Dedico este trabalho aos meus pais, ao meu orientador, à minha amada e amigos que sempre me incentivaram.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador por tornar essa pesquisa viável e aos integrantes da banca pela paciência e por todo o suporte que me forneceram. Agradeço aos meus mestres que me instruíram durante essa árdua jornada na graduação. Agradeço à minha família e amigos que sempre se fizeram presentes. Agradeço à minha amada e companheira por todo o apoio e amor. Agradeço aos funcionários da coordenação de medicina pela disposição em ajudar.

"Aquele que não sabe o que busca, não identifica o que acha." (Immanuel Kant)

RESUMO

O receptor de TSH é o maior autoantígeno tireoideano, desencadeando assim, a síntese de anticorpos, que atuam em porções específicas do receptor de TSH, promovendo a ativação do receptor na ausência do seu hormônio, culminando no hipertireoidismo e mais tardiamente na doença de Graves. Por outro lado, os imunocomplexos podem também causar bloqueio das funções tireoideanas, reduzindo ou abolindo a síntese e secreção de hormônios, levando a uma forma de hipotireoidismo denominada doença de Hashimoto. Os maiores autoantígenos presentes na doença de Hashimoto são a tireoperoxidase e a tireoglobulina. Contudo, em cerca de 70% dos portadores da doença de Graves os anticorpos anti-tireoperoxidase e anti-tireoglobina estão também presentes. Igualmente, anticorpos anti-receptores de TSH estão também presentes em alguns portadores da síndrome de Hashimoto. Ambas as condições autoimunes, ou seja, doença de Graves e tireoidite de Hashimoto, são caracterizadas por infiltrações linfocitárias e produção de autoanticorpos contra proteínas presentes nos tireócitos. Alguns fatores ambientais que parecem contribuir de forma significativa para a doença tireoideana autoimune são: tabagismo, dieta, iodo, infecções dentre outros. Além dos fatores ambientais existe a predisposição genética para o desenvolvimento dessas morbidades, enquanto que alguns genes parecem ser comuns às doenças tireoideanas autoimunes e outras doenças também autoimunes, alguns genes parecem ser determinantes únicos da doença de Hashimoto ou da doença de Graves.

Palavras-chave: Tireoidite autoimune. Anticorpos. Receptor. TSH. Protocolos Clínicos. Revisão

ABSTRACT

The TSH receptor is the major thyroid autoantigen triggering the synthesis of antibodies which act on specific TSH receptor portions promotes receptor activation in the absence of TSH and culminating in hyperthyroidism and subsequently Graves disease. On the other hand, the antibodies can also initiate blockage of thyroid functions reducing or eliminating the synthesis and secretion of hormones leading to hypothyroidism known as Hashimoto's disease. The major autoantigens present in Hashimoto's disease are thyroid peroxidase and thyroglobulin. However, in about 70% of patients with Graves disease anti-thyroid peroxidase antibodies and anti-thyroglobulin they are also present. In addition, anti-TSH receptor antibodies are also present in some patients with the Hashimoto syndrome. Both of this autoimmune diseases are characterized by lymphocytic infiltrates and production of autoantibodies against proteins present on thyroid cells. Some environmental factors that seem to contribute significantly to the autoimmune thyroid disease, for example: smoking, diet, iodine, infections among others. In addition to the environmental factors exist pre genetic trend for developing of these morbidities, while some genes appear to be common to all thyroid autoimmune diseases and other well autoimmune diseases some genes seems to be unique determinants to Hashimoto's or Graves disease development.

Keywords: Goiter. Receptor. Antibodies. TSH. Clinical Protocols. Review

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TCC Trabalho de Conclusão de Curso

SUMÁRIO

Introdução	10
Objetivos	11
Objetivo geral	11
Objetivos Específicos	11
Justificativa	11
Materiais e Métodos	11
Revisão	11
Conclusões	31
Bibliografia	35

1.Introdução

Doenças autoimunes atingem até 8% da população mundial, dentre essas, as doenças autoimunes da tireóide constituem cerca de 30% de todas as doenças autoimunes conhecidas (NIH, 2005). Em 1956 Adams e Purve's reportaram a presença de "estimuladores tireoideanos de longa duração" (LATS-Long Acting Thyroid Stimulator) no soro de pacientes com doença de Graves. Subsequentemente observaram que os "LATS" estavam associados com a presença de imunoglobulinas plasmáticas, oferecendo assim a primeira evidência palpável de que a doença de Graves era na verdade uma desordem autoimune. Essas observações que são uma das mais importantes da história da tireoidologia e foram rapidamente confirmadas por muitos outros laboratórios. Foi somente na década de setenta que o alvo das moléculas LATS, o receptor de TSH, que os estimuladores tireoideanos de longa duração eram na verdade anticorpos dirigidos contra o receptor de TSH. O receptor de tireotropina (TSH-R) é um dos alvos primários na doença autoimune tireoideana sendo atacado tanto por células imunes do tipo T quanto por anticorpos (Davies et al., 2002). A etiologia da doença tireoideana autoimune é multifatorial e envolve fatores genéticos e ambientais. Os anticorpos anti TSH-R atuam como agonistas na doença de Graves e como antagonistas na Tireoidite de Hashimoto.

O gene para o TSH-R foi clonado em 1989 e pertence ao cromossomo 14q, trata-se de uma proteína de sete alças transmembranares que atua acoplado à proteína G, ou seja, é um receptor do tipo metabotrópico (Davies, 2000). Embora seja similar ao receptor para o hormônio luteinizante e folículo estimulante o TSH-R é o maior receptor glicoproteico hormonal, de fato, existem seis sítios potenciais para a N-glicosilação e estudos mostraram que o receptor é também palmitoilado (Davies et al., 2002). Disfunções tireoideanas são comuns em indivíduos acima dos 60 anos de idade com sintomas que surgem de forma gradual e muitas vezes não são diagnosticados de forma precisa. Os problemas mais comuns da tiróide são o hipotireoidismo, hipertireoidismo e nódulos da tireóide. Estudos epidemiológicos têm associado a condição subclínica da disfunção tireoideana com desfechos clínicos adversos. A doença autoimune específica de órgãos inclui infiltração da tireóide por linfócitos, que são autorreativos a antígenos da tiróide, presença de autoanticorpos circulantes da tiróide, sobreposição imunológica com outras doenças autoimunes e uma história de ocorrência conhecida, sobretudo em mulheres (Khan et al., 2015). De

fato, estudos mostram que a prevalência de doença tireoideana no sexo feminino (9,3%) é maior quando comparada com o sexo masculino (1,2%) (Khan et al., 2015). O escopo deste projeto tem por finalidade descrever os entremeios da interação do anticorpo com o receptor de TSH.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Descrever o mecanismo de interação de anticorpos contra o receptor de TSH na tireoidite autoimune.

2.2 Objetivos Específicos

- Discutir os aspectos envolvidos na estimulação do TSH-R por agentes que não tem similaridade estrutural e funcional com o receptor;
- Elaborar hipóteses para a estimulação do receptor por tais agentes.

3. Justificativa

Diante da lacuna evidenciada no meio científico frente aos meandros da interação molecular antígeno-receptor da tireoidite autoimune, este projeto tem como escopo suprir a necessidade dessas respostas de maneira sucinta e educativa.

4. Materiais e Métodos

A revisão sistemática contou com artigos encontrados nas bases de pesquisa PubMed e Google Acadêmico, nos últimos 10 anos, com os descritores: *Thyroid, Autoimmune, Antibodies, Receptor, TSH, Clinical Protocols, Review*. Literaturas de base como livros de Fisiologia, Imunologia, Patologia e Bioquímica também foram utilizados e devidamente referenciados conforme as normas da ABNT.

Uma breve revisão sobre alguns aspectos imunológicos - O termo imune deriva do latim *immunitas*, que se referia às isenções de impostos a que os senadores romanos tinham direito. A função do sistema imune é proporcionar proteção contra infecções provocadas por bactérias, fungos, vírus e parasitas. Para tanto, apresenta alto nível de especificidade e versatilidade já que permite que o organismo reconheça entre o próprio e o não próprio no nível celular e molecular (Luo et al., 2016). O sistema imune é formado por dois componentes celulares principais: os linfócitos T (assim

chamados porque originam-se no timo) que formam o ramo celular do sistema imune (imunidade mediada por células) e os linfócitos B oriundos da medula óssea – *bone marrow* em inglês. Os linfócitos T compõem a face celular do sistema imune e dentre suas funções incluem a destruição de células infectadas com antígenos, defesa do organismo contra infecções, resposta alérgica, rejeição a aloenxertos e modulação da resposta de anticorpos (auxiliar e supressora). Já as células B estão envolvidas na autoimunidade, respostas alérgicas, opsonização (mecanismo que torna mais fácil e eficiente a fagocitose de bactérias) (Goldsby et al., 2002).

Imunoglobulinas ou Anticorpos - Os anticorpos são proteínas globulares também chamadas de imunoglobulinas (IgG), são moléculas que circulam perscrutando o organismo todo e quando encontram entidades desconhecidas como vírus e bactérias ligam-se fortemente à sua superfície. São glicoproteínas sintetizadas pelos linfócitos B (células B), são os elementos de reconhecimento da resposta humoral. Essas proteínas são extremamente abundantes constituindo cerca de 20% de todas as proteínas plasmáticas. As imunoglobulinas podem ser organizadas em cinco classes: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Os diferentes tipos se diferenciam pelas suas propriedades biológicas, localizações funcionais e habilidade para lidar com diferentes antígenos. As principais ações dos anticorpos são a neutralização de toxinas, opsonização (recobrimento) de antígenos, destruição celular e fagocitose auxiliada pelo sistema complemento. Cada molécula de imunoglobulina apresenta cadeias leves (*L-light*) com peso molecular de 25 kDa e cadeias pesadas (*H-heavy*) com peso molecular variando entre 50 e 70 kDa unidas entre si por meio de pontes dissulfeto e forças não covalentes. Um modelo da molécula mais simples de IgG é mostrado na figura 1 e consiste em 2 cadeias leves e 2 cadeias pesadas formando uma estrutura em Y. As moléculas de Imunoglobulinas são sempre formadas por duas cadeias L e duas cadeias H idênticas. As cadeias L e H apresentam estrutura em folha beta antiparalela (Janda et al., 2016).

Cada cadeia leve apresenta um domínio variável (estas sub-regiões são usualmente chamadas de regiões determinadas por complementaridade (CDR – complementarity-determining regions), e um domínio constante (V_L , C_L), enquanto que grande parte das cadeias pesadas apresentam somente um domínio variável e três constantes (C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} , V_H), que no caso da IgG apresentam aproximadamente 110

resíduos de aminoácidos. Considerando que a imunoglobulina IgG assemelha-se a uma letra Y os braços do Y são as porções que se acoplam aos antígenos e podem ser separados ao submeter-se a molécula à ação da enzima proteolítica papaína (Schoeder & Cavacini, 2010). Esse processo leva à obtenção de três fragmentos de aproximadamente 50 kD, que compõem os braços do Y sendo denominados de **fragmentos Fab** (*Fragment antigen binding* – fragmento de ligação ao antígeno) e um **fragmento Fc** (*Cristalizable fragment* – Fragmento cristalizável) que forma a haste do Y (Abbas et al., 2005). Os fragmentos Fab estão conectados ao fragmento Fc por meio de uma região flexível chamada de “dobradiça” que apresenta ângulos de dobramento variáveis conferindo à molécula uma certa assimetria. Os fragmentos Fc são responsáveis pelas funções efetoras de anticorpos (fixação de complemento, ligação à membranas celulares e transporte placentário).

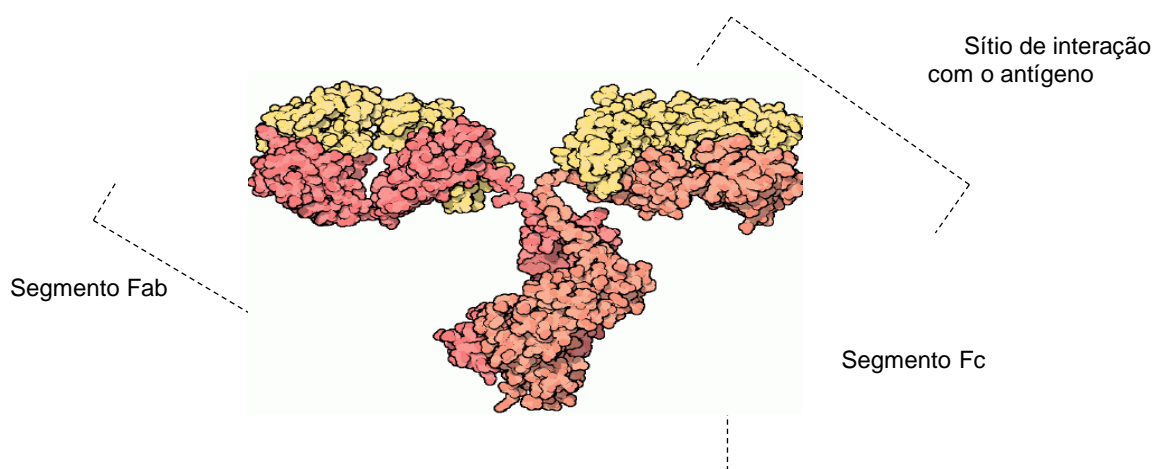


Figura 1 - Modelo da imunoglobulina IgG obtido de *protein data bank* elucidado por L.J. et AL. *Biochemistry* v36 pp. 1581-1597, 1997.

A interação antígeno-anticorpo – Os sítios de interação com o antígeno das imunoglobulinas situam-se na porção aminoterminal de cada cadeia VL e VH. Estes, são formados por três ou quatro folhas beta pregueadas antiparalelas que reconhecem uma grande gama de antígenos (Eryilmaz et al., 2013). As forças de interação envolvidas entre as imunoglobulinas e antígenos são as forças eletrostáticas, as forças de Van-der-Waals, pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas. Todas essas forças são fracas, mas são suficientemente capazes de promover a complementaridade entre antígeno e anticorpo de modo a dar sequência

à resposta imune. O local exato de reconhecimento encontra-se em três alças presentes na região variável denominadas sequências hipervariáveis ou regiões determinantes de complementaridade (Figura 2). Grandes moléculas de antígenos podem interagir com todos os sítios hipervariáveis de uma imunoglobulina enquanto antígenos de tamanho pequeno podem acoplar-se somente com uma ou algumas regiões hipervariáveis (Oganesyanyan et al., 2015).

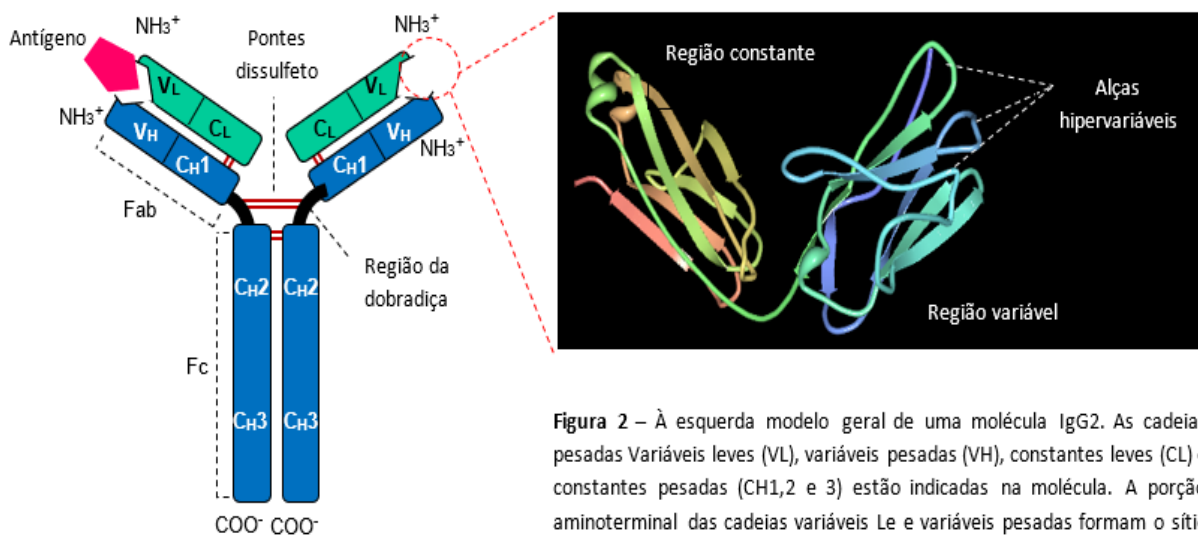


Figura 2 – À esquerda modelo geral de uma molécula IgG2. As cadeias pesadas Variáveis leves (VL), variáveis pesadas (VH), constantes leves (CL) e constantes pesadas (CH1,2 e 3) estão indicadas na molécula. A porção aminoterminal das cadeias variáveis Le e variáveis pesadas formam o sítio de acoplamento com o agonista. Essas regiões são designadas como hipervariáveis.

À direita, Sítio de ligação ao antígeno de IgG2 constituído de uma rica estrutura em folhas beta pregueadas antiparalelas. As cadeias peptídicas adjacentes à região hipervariável são denominadas regiões de arcabouço (não mostradas). pdb obtida por Harris, L.J. et AL. Biochemistry v36 pp. 1581-1597, 1997.

Antígenos – O termo antígeno foi cunhado pelos primeiros imunologistas que verificaram a produção de respostas imunes do organismo quando este era exposto a uma classe de compostos denominados de antígenos (Janeway et al., 2014). Um antígeno pode ser uma bactéria ou um fragmento dela, um vírus ou uma substância qualquer. Em geral, os antígenos são moléculas complexas que, em sua maioria, contêm proteínas, polissacarídeos ou lipossacarídeos (Figura 1) (Abbas, 2005). Os micro-organismos contam com vários componentes antigênicos capazes de provocar uma resposta imune. Por exemplo, as paredes das células bacterianas, cápsulas, fímbrias, flagelos e as toxinas podem ser notadas como antígenos, igualmente, estruturas virais como capsídeo, capsômeros envoltórios virais e mesmo os componentes internos da partícula viral atuam como antígenos. Estudos subsequentes mostraram que as propriedades dos antígenos de disparar a resposta imune, por meio da formação de anticorpos e serem reconhecidos por esses

anticorpos, podem ser separadas (Stites et al., 2004). Esses estudos levaram à readequação do termo antígeno para imunogênico que tipicamente deve ter peso molecular de 30000 a 5000 Da. Os anticorpos produzidos ligam-se a porções específicas da molécula do antígeno denominada epítopo, definido como sendo a menor porção de um antígeno capaz de estimular resposta imunológica se ligando ao anticorpo. Normalmente a grande maioria de moléculas estranhas ao organismo, mas de tamanho pequeno não são capazes de desencadear a formação de anticorpos. Contudo, caso essas moléculas pequenas associem-se a macromoléculas, podem desencadear resposta imune já que a macromolécula atuará como carreador do grupo químico ligado denominado determinante haptênico (Roitt & Brostoff, 2003). A pequena molécula estranha, recebe a nomenclatura de hapteno, termo proposto por Landsteiner em 1920. Hapteno pode ser então definido como toda espécie molecular não imunogênica ao receptor, que se combina com uma macromolécula imunogênica carregadora ("carrier"), sendo capaz de desencadear uma resposta imune específica no organismo. Esses haptenos são moléculas orgânicas (lipídeos, nucleotídeos dentre outras), naturais ou sintéticas, de baixa massa molecular (inferior a 1 kDa), que penetram na epiderme, se conjugam na maioria das vezes com proteínas do organismo e assim são carregadas. O conjunto hapteno-carreador é chamado conjugado. O conjugado forma uma espécie de antígeno específico novo. Ele se comporta como um epítopo novo (ou diversos epítopos conforme a dimensão). O potencial de sensibilização do hapteno não pode ser previsto pela sua estrutura química e os anticorpos induzidos por haptenos ligados reagem também como haptenos não ligados (Riera Romo et al., 2016).

Estrutura e função das moléculas do MHC - As moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC-*Major Histocompatibility Complex*) são proteínas presentes na membrana das células apresentadoras de antígenos (APCs). Sua função é apresentar (mostrar) os antígenos aos linfócitos T (Mariuzza, 2014). Os genes do MHC evoluíram através de sucessivas duplicações, de modo que cada indivíduo herda múltiplos genes da classe I e da classe II. Existem 3 genes separados denominados HLA-A-B e C que codificam, cada um deles, cadeias α da classe I do MHC clássico (Figura 3). De forma semelhante existem 3 *loci* gênicos do MHC clássico da classe II conhecidos como HLA-DP-DQ e DR (Goldberg & Rizzo, 2015).

Normalmente o indivíduo herda duas cópias de cada *locus* gênico (um de cada progenitor) e, portanto, possui um total de 6 *loci* da classe I e 6 da classe II.

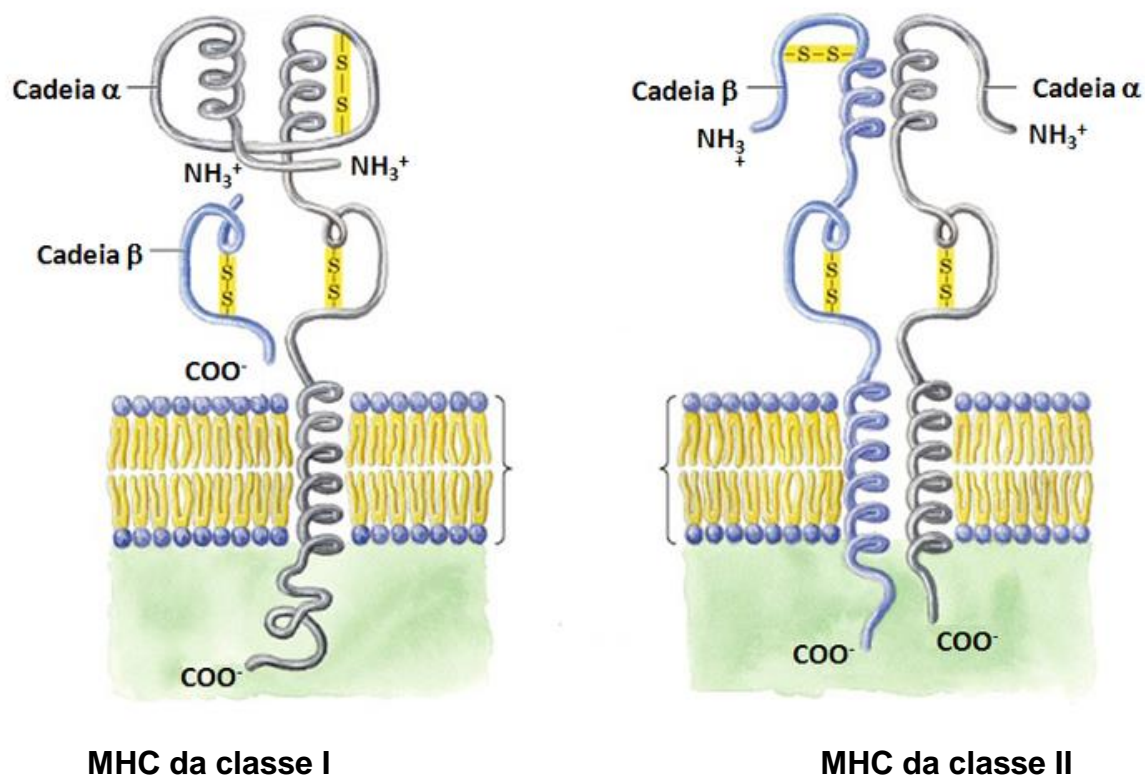


Figura 3 – Estrutura das moléculas do MHC da classe I e II que atuam no reconhecimento e apresentação dos antígenos. Ambas as proteínas apresentam uma porção transmembranar e uma extensa alça extracelular rica em pontes dissulfeto (S-S). Fonte: Lehninger LA, Nelson DL, Cox MM. Princípios de Bioquímica. Editora: Sarvier, 4ed, 2007.

Além disso, existem múltiplos alelos diferentes de cada *locus* na população humana, isto é, existem muitas versões alternativas de cada gene MHC que produzem proteínas com sequências de aminoácidos ligeiramente distintas. Por exemplo, existem 151 alelos HLA-DR-β. Esse tipo de diversidade é conhecido como polimorfismo alélico, e os genes do MHC constituem o sistema genético mais polimórfico conhecido. O elevado polimorfismo dos genes do MHC indica que existem muitos alelos diferentes presentes em indivíduos diferentes na população. O polimorfismo é tão grande que não há, na população, dois indivíduos que tenham exatamente o mesmo grupo de genes e moléculas do MHC. A existência de múltiplos alelos assegura que no mínimo algum membro da população será capaz de apresentar praticamente qualquer antígeno microbiano. Tem sido sugerido que o

polimorfismo evoluiu para assegurar que a população não sucumba a um novo ou antigo micróbio que mutou suas proteínas, porque no mínimo alguns indivíduos serão capazes de estabelecer respostas imunológicas eficientes contra, praticamente, qualquer peptídeo (Goldsby et al., 2002).

Autoimunidade e tolerância imunológica - O organismo adulto normalmente apresenta tolerância a antígenos de tecidos presentes durante a vida fetal que são reconhecidos como “próprios”. Isso ocorre graças ao mecanismo de seleção realizado por um órgão, que após a infância se atrofia, chamado Timo. No timo há a exposição de autoantígenos e, caso haja o reconhecimento desses antígenos pelas células T imaturas essas sofrem seleção negativa, por meio da apoptose mediada pelo reconhecimento intenso de complexos peptídeo próprio (MHC próprio), a fim de eliminar células que poderiam repercutir, potencialmente, em uma doença autoimune. Assim, o conceito de auto tolerância é instituído logo no início da vida humana (Janeway et al., 2014). Entretanto, em certas condições, a tolerância pode ser perdida e reações imunes podem se desenvolver contra antígenos do organismo resultando em doenças autoimunes (Linter et al., 2016). A incapacidade de reconhecer o próprio do não próprio desencadeia a doença autoimune. Se esses mecanismos falham o sistema imune pode atacar as células e os tecido do próprio indivíduo. Tais reações são chamadas de autoimunidade (Goldsby, 2002). A tolerância imunológica é a ausência de resposta por parte dos sistemas imune aos antígenos. Quando os linfócitos com receptores para um dado antígeno são expostos a esse antígeno, uma das três situações pode ocorrer (Trela et al., 2016): a) Os linfócitos podem ser ativados levando a uma resposta imunológica, nesse caso os antígenos são imunogênicos; b) Os linfócitos podem ser funcionalmente inativados ou mortos, resultando na tolerância e nesse caso, os antígenos são denominado tolerogênicos; c) Em algumas situações, os linfócitos específicos podem não reagir de forma alguma. Esse fenômeno é chamado de ignorância. Os linfócitos ignoram a presença do antígeno.

Tolerância central do linfócito T - Os linfócitos que se desenvolvem no timo consistem de células com receptores capazes de reconhecer muitos antígenos, tanto próprios como não próprios. A tolerância central ocorre quando as células T imaturas reconhecem fortemente os antígenos próprios ligados à molécula de MHC, porque

esses antígenos são abundantes no timo e porque os receptores de células T ligam-se a esses antígenos com extrema afinidade (Abbas, 2005). O linfócito imaturo interage fortemente com um antígeno próprio apresentado como um peptídeo ligado à molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Esses linfócitos recebem sinais que disparam a apoptose, e as células morrem antes que possam completar sua maturação. Esse processo é também denominado seleção negativa e constitui a base da seleção central e afeta as células CD4 e CD8 (Raker et al., 2015). Normalmente os microrganismos são imunogênicos, os antígenos próprios são tolerogênicos ou são ignorados (Torres-Aguiar et al., 2010). A escolha entre ativação do linfócito, tolerância ou ignorância é determinada por fatores ainda não plenamente esclarecidos. Se aprendermos como induzir a tolerância em linfócitos específicos para um antígeno, poderemos prevenir ou controlar reações imunológicas indesejadas como doenças autoimunes ou respostas imunes contra órgãos transplantados (Rutella et al., 2006). A autoimunidade resulta de uma falha da autotolerância, a qual pode ocorrer em função de anormalidades intrínsecas nos linfócitos e em função de anormalidades na apresentação dos antígenos próprios. Evidentemente fatores genéticos e infecções predispoem à autoimunidade (Yoshimasu, Furukawa, 2016). Apesar do aumento do conhecimento envolvendo anormalidades imunológicas que podem resultar em doença autoimune, não sabemos a etiologia de qualquer doença autoimune humana. As células T CD4 controlam praticamente todas as respostas imunológicas aos antígenos proteicos. Assim, qualquer falha na tolerância dessas células pode resultar em uma autoimunidade manifestada pelo ataque contra os antígenos próprios mediado pelas células T ou pela produção de autoanticorpos contra as proteínas próprias.

Tolerância periférica - A tolerância periférica é induzida quando as células T maduras reconhecem os antígenos próprios nos tecidos periféricos levando à inativação funcional (anergia), à apoptose ou à supressão ativa dos linfócitos autorreativos (Stittes et al., 2004). A tolerância periférica é importante para a prevenção de respostas das células T para os antígenos próprios que estão presentes principalmente nos tecidos periféricos e não no timo (Yoshimasu, Furukawa, 2016). A tolerância periférica ainda prevê mecanismos de “apoio” para a prevenção da autoimunidade em situações onde a tolerância central é incompleta. Finalmente, o

passo mais importante para o surgimento de uma doença autoimune é a ativação de células CD4 (células T auxiliares autorreativas). Essas células são as células Th1 e Th2 podem induzir reações autoimunes mediadas por células ou por imunoglobulinas respectivamente (Janeway et al., 2014). A maioria das doenças autoimunes é mediada por anticorpos. Uma das hipóteses utilizadas para explicar a relação entre certos genes HLA e doenças autoimunes é que células T auto reativas escapam da seleção negativa no timo, pois ligam-se fracamente com proteínas do complexo MHC classe I e classe II na superfície do epitélio tímico (Rutella et al., 2016). Embora os genes HLA tenham um papel importante no desenvolvimento de doenças autoimunes deve-se atentar para o fato que tais doenças ocorrem em função de condições multifatoriais. Assim sendo, pessoas portadoras do gene podem não desenvolver qualquer doença autoimune enquanto outras que não são portadoras do mesmo podem desenvolver tais doenças. Isso quer dizer que os genes HLA são necessários, mas não suficientes para o desenvolvimento dessas doenças (Riera et al., 2016).

Preponderância de doenças autoimunes em mulheres - Em geral, doenças relacionadas ao gene MHC de classe II ocorrem mais comumente em mulheres, de fato, aproximadamente 90% de todas as doenças autoimunes ocorrem em mulheres (Rose, 2016). Por exemplo, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença de Graves. Já as doenças relacionadas com o gene da classe I do MHC acometem mais os homens tais como: espondilite anquilosante e síndrome de Reiter. Embora a explicação para média marcadamente desigual entre os sexos não seja clara existem evidências de que o estrogênio pode alterar o repertório de células B e aumentar a formação de anticorpos contra o DNA (Khan & Ansar-Ahmed, 2016). De fato, essa hipótese encontra sustentação no quadro clínico do lúpus eritematoso sistêmico que se inicia ou apresenta exacerbações durante a gravidez (ou ainda imediatamente no pós-parto), de modo que os hormônios apresentam um relevante papel na predisposição da mulher a doenças autoimunes (Morel et al., 2015). Aparentemente, a formação de células T reguladoras maternas durante a gravidez conduz a uma diminuição de anticorpos anti-tireóide a fim de manter um estado de tolerância a aloantígenos fetais evitando assim uma possível rejeição fetal. Uma vez que as células fetais aparecem na circulação materna no início do primeiro trimestre gestacional, sua persistência em tecidos maternos poderia conduzir a um

microquimerismo fetal (Dong & Fu, 2014). Respostas imunes maternas contra antígenos fetais podem desencadear doenças autoimunes como, por exemplo, a tireoidite de Hashimoto ou a doença de Graves. Paralelamente, sabe-se que a inativação do cromossomo X pode contribuir significativamente para o aumento da chance do desenvolvimento de doenças autoimunes da tireóide. De fato, cerca de mais de 80% das células apresentaram inativação do mesmo cromossomo X, condição essa denominada “inativação enviesada do X” que pode gerar perda da tolerância imunológica para os antígenos ligados ao X podendo assim desencadear autoimunidade, inclusive direcionada para a glândula tireóide (Dong & Fu, 2014).

Existem diversos agentes ambientais que desencadeiam doenças autoimunes sendo a maior parte bactérias ou vírus. Por exemplo, a faringite causada por *Streptococcus pyogenes* predispõe à febre reumática. Outros desencadeantes ambientais incluem a procainamida que causa lúpus eritematoso (Roitt & Delves, 2004). A Procainamida é um fármaco do grupo dos antiarrítmicos da classe I, que é usado no tratamento da arritmia cardíaca. Bloqueia os canais de sódio ativos nos miócitos condutores, ou seja, bloqueia mais os canais recentemente ativos (impedindo batimentos imediatamente seguidos). Bloqueia em grau menor os canais de potássio (Contreras & Ximena, 2009) e possui efeitos anti-muscarínicos (receptor muscarínico do sistema parassimpático) no coração. Existem dois mecanismos principais pelos quais os fatores ambientais podem causar doenças autoimunes: a) mimetismo molecular – Nesse caso, agentes infecciosos possuem antígenos que evocam uma resposta imune cruzada com componentes de células humanas; b) liberação de antígenos tissulares por meio de lesões – Nesse caso lesões liberam antígenos tissulares (sequestrados) que evocam uma resposta imune; c) disseminação de epítomos - A disseminação de epítomos é um termo utilizado para descrever a exposição de autoantígenos sequestrados como resultado de dano à células causados por uma infecção viral; d) Alteração de proteínas normais - Nesse caso, drogas ligam-se à proteínas normais convertendo-as em agentes imunogênicos; e) Em resumo, o modelo atual descreve as doenças autoimunes como sendo consequência da predisposição genética, que é determinada pelos genes do MHC e da exposição do indivíduo a um agente ambiental que desencadeia uma resposta imune de reação cruzada contra algum componente do organismo. A incidência anual de Graves em mulheres com mais de 20 anos é de cerca de 0,5 por 1000,37 com o

maior risco de aparecimento na faixa etária compreendida entre os 40 e 60 anos é a doença autoimune mais prevalente nos Estados Unidos (Weetman, 2000).

Estrutura e função do receptor de TSH – O receptor de TSH (TSH-R) é um membro da superfamília dos receptores acoplados à proteína G, ou seja, receptores do tipo metabotrópicos. Esses receptores atuam sobre enzimas ciclases de membrana, tendo um trímero proteico como mediador, a proteína G que liga-se ao GTP/GDP. Diversos receptores pertencem a essa classe como, por exemplo, o receptor de rodopsina, os adrenorreceptores ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, e $\beta 2$), o receptor muscarínico e o receptor para serotonina. Todos são proteínas com sete alças transmembrânicas. O gene para o receptor de TSH está localizado no cromossomo 14q31 e apresenta 10 éxons, sendo que os primeiros 9 éxons são responsáveis pela codificação do domínio extracelular do receptor.

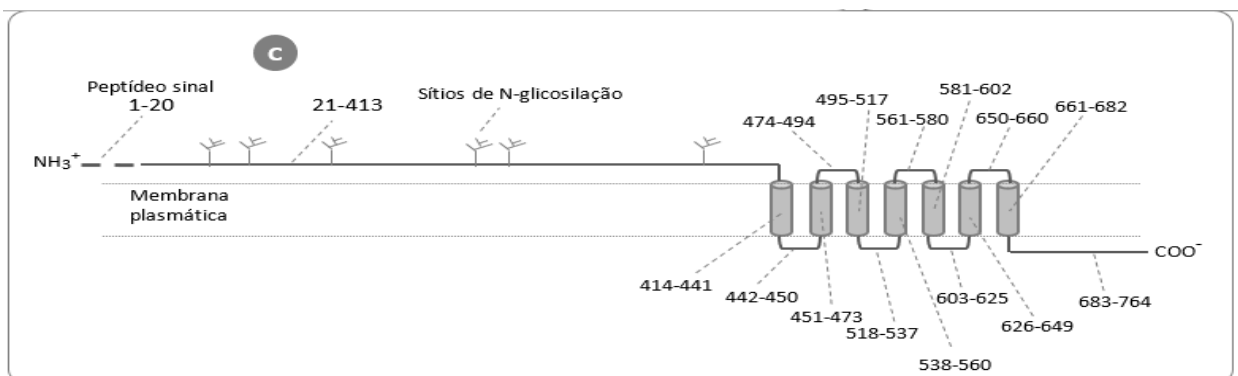
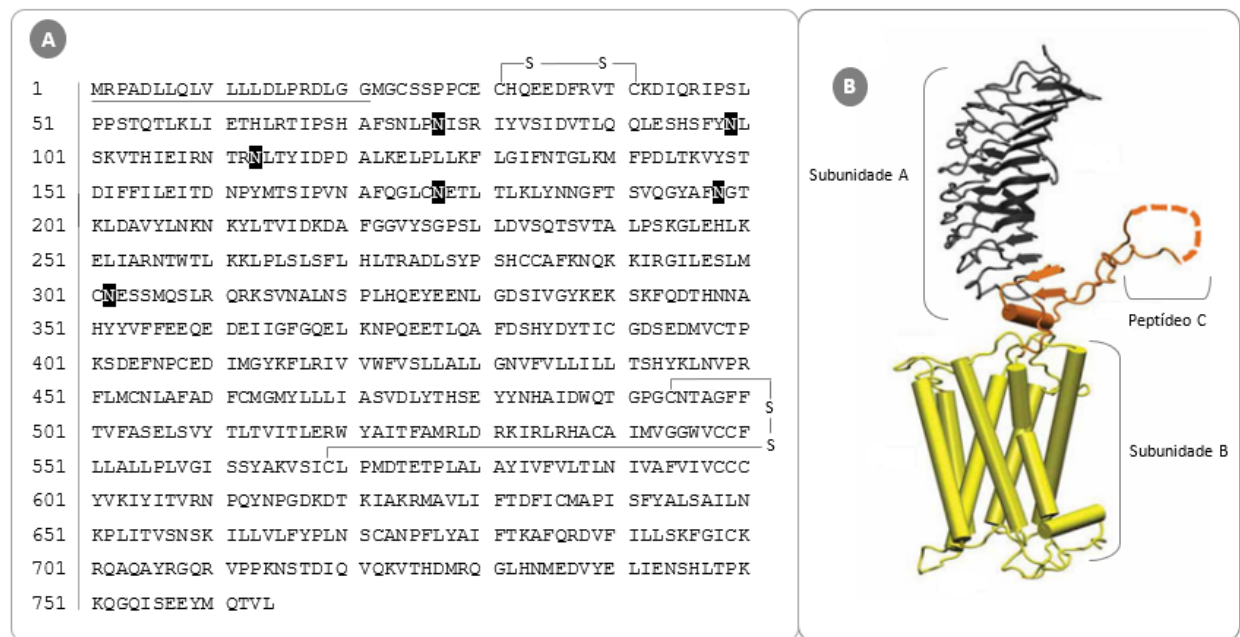


Figura 5 – Em “A” observamos a sequência de resíduos de aminoácidos que constituem o receptor de TSH. Os resíduos destacados em preto mostram os sítios de N-glicação (N-GlcNac...) localizados exclusivamente no domínio extracelular, a linha contínua que marca os 21 resíduos de aminoácidos iniciais, indicam o peptídeo sinal. O receptor apresenta duas pontes dissulfeto entre os resíduos 31↔41 e 494↔569. Em “B”, estrutura espacial do receptor de TSH, os cilindros indicam motivos em alfa-hélice enquanto que as setas representam configurações beta pregueadas. Em “C” modelo topológico do receptor de TSH. A figura indica o intervalo de resíduos de aminoácidos que formam cada domínio do receptor, os primeiros 20 resíduos de aminoácidos formam o peptídeo sinal, indicado pela linha descontínua tanto em “A” quanto em “C”. O receptor apresenta sete domínios transmembranares e uma pequena alça citoplasmática, o peptídeo C indicado na caixa “B” sofre excisão durante a maturação do receptor.

Fontes: Estrutura “B” Davies TF, Latif R. Targeting the thyroid-stimulating hormone receptor with small molecule ligands and antibodies. *Expert Opin Ther Targets*. 2015; 19(6): 835–847. Figura “A” www.uniprot.org

O décimo éxon está envolvido na transcrição dos domínios transmembranares do receptor (Davies & Latif, 2015). O receptor apresenta 764 resíduos de aminoácidos, sendo que os 21 primeiros resíduos formam o peptídeo sinal. A alça extracelular é a porção aminoterminal enquanto o domínio citoplasmático apresenta a porção carboxiterminal (Kleinau et al., 2013). Os sítios de glicação são 6 e restringem-se à alça extracelular que é formada por 364 resíduos de aminoácidos organizados em motivos de 25 resíduos de aminoácidos cada (Figura 5). A porção extracelular apresenta diversos sítios de incorporação para o TSH e também apresenta porções de interação para imunocomplexos anti-receptor de TSH (Davies & Latif, 2015).

Os motivos extracelulares são ricos em leucina, sugerindo que possam estar envolvidos em interações proteína-proteína (Prabhakar et al., 1997). De fato, os primeiros 260 resíduos de aminoácidos do domínio extracelular do receptor de TSH oferece um sítio de interação com um anticorpo capaz de promover a estimulação do receptor. Moléculas agonistas pequenas como, por exemplo, adrenalina ou acetilcolina tendem a interagir muito pouco com alças extracelulares de seus respectivos receptores, de fato, acredita-se que a ativação do receptor por meio de agonistas de baixo peso molecular ocorre através da interação dos mesmo com as porções transmembranares do receptor. Os hormônios glicoproteicos por outro lado, são moléculas extremamente grandes com cadeias de carboidratos aderidas à sua estrutura proteica de mais de 200 resíduos de aminoácidos. Embora seja perfeitamente possível que esses agonistas de alto peso molecular possam de alguma forma interagir com alças transmembranares é muito mais provável que seu mecanismo de ação envolva a interação com ectodomínios (alças extracelulares com

cerca de 350 a 400 resíduos de aminoácidos) de seus receptores cognatos, como é o caso do TSH (Rapport et al., 1998). Os anticorpos são moléculas também muito grandes, mesmo o componente monomérico Fab apresenta cerca de 300 resíduos de aminoácido em sua cadeia, é por essa razão que o ectodomínio do receptor de TSH é o sítio de interação dos anticorpos

Quando o TSH interage com seu receptor no tireócito ocorre liberação da subunidade α da proteína G, nessa condição a subunidade α ganha afinidade pela molécula de GTP dando origem ao complexo α -GTP que ativa uma enzima de membrana denominada fosfolipase C (PLC). A PLC é ativada pelo complexo α -GTP e percorre a membrana plasmática até encontrar seu substrato, o Fosfatidilinositol, um fosfolípídeo de membrana composto por uma molécula de inositol ligada por um grupo fosfato a uma molécula de glicerol (Ying et al., 2000). A PLC insere grupos fosfato na posição 3 da ose que compõem a molécula de fosfatidilinositol originando assim a molécula de inositol trifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG). O IP₃ gerado provoca liberação de Ca⁺² de seus depósitos intracelulares, retículo endoplasmático (RE) ou retículo sarcoplasmático (RE), resultando em elevação dos níveis intracelulares de Ca⁺² (Decrock et al., 2013). Atuando em conjunto o Ca⁺² e o diacilglicerol (DAG) ativam a proteína cinase C que fosforila proteínas intracelulares produzindo a resposta celular ao TSH.

Mecanismos da autoimunidade tireoideana – Na autoimunidade tireoideana está presente a infiltração linfocitária causada pela perda da tolerância autoimune aos antígenos juntamente com anticorpos específicos contra estruturas protéicas responsáveis pela síntese de hormônios tireoideanos e pela sinalização do tireócito como é o caso do receptor de TSH. Soma-se a isso o fato de que as células T induzem apoptose nas células foliculares conduzindo à destruição glandular (Weetman, 2003). As células apresentadoras de antígenos (APCs) pertencentes ao complexo maior de histocompatibilidade da classe II (MHC), especialmente células dendríticas acumulam-se na glândula tireóide e apresentam aos linfócitos antígenos específicos os quais disparam a ativação e proliferação de linfócitos autorreativos do tipo B e T (Farah et al., 2015). O MHC classe I difere do MHC classe II não apenas pela sua estrutura molecular, na qual as cadeias alfa e beta 2 + microglobulina, formam o primeiro MHC, e a combinação de cadeia alfa + beta formam o segundo, mas na sua

apresentação de acordo com o tipo celular. Dito isso, o MHC I é apresentado por todas as células nucleadas e o MHC II apenas pelas células classificadas como apresentadoras de antígenos, são elas: células dendríticas, macrófagos e linfócitos B (Fernandes et al., 2003). Após a ativação e proliferação linfocitária há a ativação de células citotóxicas CD8+ e ativação de linfócitos B os quais iniciam a produção de anticorpos. A destruição do parênquima tireoideano ocorre por conta da grande infiltração de linfócitos T (Jacobson et al., 2008). Embora tanto a doença de Graves quanto a tireoidite de Hashimoto manifestem infiltrações linfocitárias o desfecho final dessas duas síndromes é oposto, ou seja, a tireoidite de Hashimoto culmina no hipotireoidismo enquanto que a doença de Graves está relacionada ao hipertireoidismo. Na tireoidite de Hashimoto a infiltração linfocitária desencadeia a apoptose dos tireócitos, já na doença de Graves a infiltração leva à ativação dos receptor de TSH uma vez que os linfócitos B liberam anticorpos que causam a estimulação do tireócito, o subtipo mais comum de anticorpo é a imunoglobulina estimuladora da tireoide (TSI), esse anticorpo é encontrado em 90% dos pacientes com doença de Graves (Eschler et al., 2011; Robbins, 2016).

Aspectos moleculares da interação anticorpo-receptor de TSH – Uma característica notável do receptor de TSH, que pode ser relevante para o início do processo autoimune é que a produção de autoanticorpos na doença de Graves pode ser proveniente de uma propriedade única do receptor, sua clivagem proteolítica (Russo et al., 1992). O domínio extracelular do receptor de TSH inclui dois segmentos distintos (resíduos 38 a 45 e 316 a 366) não observados em outros receptores glicoprotéicos (Rapoport et al., 1998). Sabe-se que o resíduo de cisteína 41 presente no segmento 38 a 45 é crítico para a ligação com o TSH (Wadsworth et al., 1992).

A região que compreende os resíduos de aminoácido 316 a 366, é perdida em decorrência de clivagem intramolecular (Davies & Latiff, 2015) dando origem a duas subunidades do receptor ligadas entre si por pontes dissulfeto entre dois resíduos de cisteína (Loosfelt et al., 1992). Subsequentemente, as ligações dissulfeto são cindidas por enzimas dissulfeto isomerase com consequente liberação da subunidade α do receptor (Couet et al., 1996).

Essas reações de clivagem podem aumentar na vigência da ativação do receptor, portanto, esta modificação pós-traducional é uma importante fonte de

antígeno imunológico e a compreensão desse mecanismo pode ter importantes implicações terapêuticas. Estudos conduzidos por Chazenblak em 2002 mostraram que alterações estruturais na alça extracelular do receptor favorece a adesão de anticorpos nessas porções quando comparados com receptores com alças extracelulares íntegras. Esta ligação preferencial distingue o anticorpo que atua como agonista e que, portanto, está presente na doença de Graves do anticorpo que age simulando um antagonista, presente na tireoidite de Hashimoto (Davies et al., 2002).

As características bioquímicas clássicas da doença de Graves decorrem da ação de anticorpos anti-receptores de TSH (TSH-ab), moléculas oligoclonais e geralmente pertencente à subclasse IgG1. Os TSH-ab agem de forma similar ao TSH ou seja disparam o sinal intracelular com a diferença que resulta em uma resposta mais prolongada quando comparado com a resposta desencadeada pelo próprio TSH e por essa razão recebem a designação de “estimuladores tireoideanos de longa duração” (Davies & Latif, 2002). Estas moléculas de TSH-ab não estão presentes em indivíduos saudáveis, mas tão somente em pacientes com alterações tireoideanas. Nesses últimos as moléculas de TSH-ab podem apresentar-se de três formas específicas de acordo com a forma com a qual interagem com o receptor de TSH: neutros (N), estimuladores (S) e bloqueadores (B) (Davies & Latif, 2002). A ligação do anticorpo ao TSH-R pode levar a sinalização seletiva através da ativação de diferentes formas de proteína G porque o TSHR, ao contrário de outros GPCRs, é promíscuo no recrutamento e ativação de todas as quatro sub-famílias de proteínas G (Gs, Gi/o, Gq/11 e G12/13) porque, ao contrário de outros receptores acoplados à proteína G o TSH-R é “promíscuo” no recrutamento e ativação de todas as quatro subfamílias de proteínas G. Anticorpos do tipo “S” estimulam a proliferação de células tireoideanas e atuam via proteína Gs e Gq11 enquanto que anticorpos do tipo “B” inibem a ação do TSH embora possam também atuar como agonistas fracos (Davies & Latif, 2015). O sítio de ligação dos anticorpos do tipo “S” e “B” envolve a sequência de aminoácido LRR da alça extracelular do receptor de TSH (Sanders et al., 2011). Em contraste, os anticorpos do tipo “N” são incapazes de gerar o segundo mensageiro intracelular AMPC via G_{α} , no entanto são capazes de disparar sinais intracelulares que resultam em apoptose (Morshed et al., 2010).

Quanto às características clínicas da Doença de Graves, a perda da tolerância imunológica e a autor reatividade a antígenos intrínsecos do corpo levam a uma

ativação de células B e T, resultando em um infiltrado inflamatório dessas células de defesa na glândula, bem como a produção de anticorpos que agem de maneira similar ao TSH, como foi posto anteriormente, levando ao quadro conhecido de hipertireoidismo (Sgarbi e Maciel, 2009).

Pequenas moléculas antagonistas do receptor de TSH (SML) – O tratamento ideal para a doença de Graves seria a correção das disfunções autoimunes no sentido de restaurar a função tireoideana. Contudo, uma vez que essa alternativa parece distante, esforços tem sido direcionados ao desenvolvimento de antagonistas do receptor de TSH que sejam capazes de bloquear a sinalização desencadeada pelos autoanticorpos dirigidos contra o receptor sem bloquear a sinalização do TSH. Essa propriedade foi identificada no 1.1.1-tricloro-2,2-bis (*p*-clorofenil) etano e Aroclor 1254 (uma mistura complexa de policlorinatos bifenis) que agem como antagonistas imperfeitos uma vez que acabam por ativar a célula por meio de um mecanismo de sinalização pós-receptor (Rossi et al., 2009). Esforços no sentido de buscar uma molécula mais seletiva foram iniciados em 2008 quando se descobriu uma molécula que age como um antagonista neutro o NIDDK-CEB-52 derivado por meio de modificações químicas do agonista NCG0016870 (Neumann et al., 2008). Embora esse antagonista de primeira geração tenha sido capaz de inibir a ativação do receptor de TSH tanto pelo TSH quanto pelos anticorpos anti-TSH em modelos experimentais ele não se mostrou muito potente atuando em concentrações de micromolares. No entanto, as aplicações clínicas necessitam de drogas com maior potência, nesse sentido esforços tem sido direcionados no desenvolvimento de pequenas moléculas antagonistas dos receptores de TSH que exercem ação em concentrações de nanomolares (10^{-9} M). Van Koppen em 2012 relatou um potente antagonista do receptor de TSH entretanto, verificou-se posteriormente a falta de especificidade da droga e por essa razão não foi desenvolvida (Van Koppen et al., 2008).

Outras moléculas foram encontradas, com ações antagonistas inibindo funções, tanto constitutivas, quanto estimulatórias do TSHR. Identificou-se que uma dessas drogas apresentava efeitos mais pronunciados, sendo capaz de inibir a síntese de AMPc em fibroblastos orbitais na doença de Graves (Neumann et al., 2012). Contudo, *in vivo* sua resposta inibitória limitou-se à apenas 50% daquela obtida *in vitro*

o que torna improvável seu uso clínico. O receptor de TSH apresenta vários domínios de interação com autoanticorpos um deles é uma porção extracelular chamada LDR (*leucine rich repeats domain* - domínios ricos em resíduos de leucina) de modo que, a estimulação ou bloqueio de todos esses sítios de ligação não pode ser conseguido com apenas uma molécula. Sendo assim, propõem-se que diversas moléculas pequenas sejam mais eficazes em ativar ou desativar as vias de sinalização, em vez de atuar no mecanismo de interação agonista-receptor (Nunez et al., 2009). Este mecanismo de ação pode ser através de modulação alostérica, ou seja distante do sítio ortostérico, definido como sendo o local exato do receptor onde o agonista interage. Por exemplo, o M22 é um autoanticorpo monoclonal dirigido contra o TSH-R preparado a partir de linfócitos de pacientes portadores de doença de Graves. Atua como um poderoso estimulador tireoideano ao mesmo tempo em que inibe a interação do TSH com seu receptor (Sanders et al, 2004) e liga-se ao TSH-R com elevada afinidade (5×10^{10} l/mol).

De fato, uma pequena molécula interagindo com o receptor é capaz de regular sua função uma vez que pode desencadear alterações conformacionais nas hélices e alças do receptor como visto por exemplo, no receptor β -adrenérgico onde o acoplamento do ligante ao receptor dispara alterações conformacionais significativas resultando em movimentações de alças transmembranares (Benovic 2012). Um mecanismo possível pelo qual a inibição da sinalização pode ser realizada é por meio da “trava iônica” um mecanismo de estabilização molecular que não permite alterações conformacionais do receptor impedindo, portanto, o disparo do sinal intracelular (Figura 6).

Os agonistas se opõem a esse mecanismo ativando o receptor por desfazer as interações iônicas entre as hélices transmembranares quebrando assim a trava iônica. Os anticorpos anti-TSHR podem atuar seguindo esse modelo, ou seja, ao ligar-se em porções específicas do receptor podem gerar alterações nas interações polares entre as hélices transmembranares desfazendo a trava iônica e portanto, ativando o receptor. A busca por antagonistas do TSHR permanece e embora a utilização de ferramentas tais como bioinformática e engenharia de fármacos sejam empregadas não se conseguiu ainda uma molécula eficiente e clinicamente relevante.

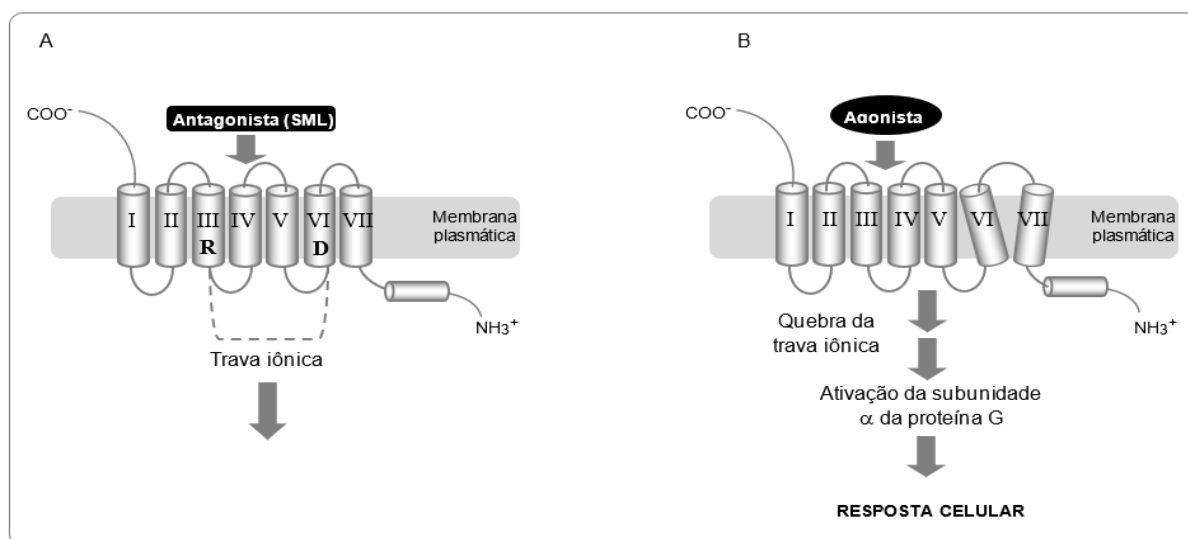


Figura 6 - Em “A”, o receptor em seu estado basal apresenta diversas interações polares entre suas alças transmembrânicas. Uma dessas interações ocorre entre o resíduo de arginina (R) presente na base da alça transmembrana 3 (TMH3) e um resíduo de glutamato (E) ou ácido aspártico (D) localizado na alça transmembrana 6 (TMH6). A ligação de dessas pequenas moléculas antagonistas (SML) na porção transmembrana do receptor de TSH mantém “a trava iônica” impedindo qualquer alteração conformacional das alças transmembranares o que conseqüentemente não gera sinal intracelular. Em “B”, a ligação do agonista ao receptor conduz a um rearranjo na hélice transmembrânica 6 levando a uma movimentação dessa porção do receptor. Como resultado ocorre perda das interações polares entre as alças transmembranares conduzindo à “quebra da trava iônica”. Essa cadeia de eventos permite a interação das porções intracelulares do receptor ao complexo da proteína G levando à formação de segundos mensageiros intracelulares, ou seja, à sinalização.

A tireoidite de Hashimoto – A tireoidite de Hashimoto (HT) foi descrita pela primeira vez em 1912 por Hakaru Hashimoto, que descreveu quatro pacientes com uma doença crônica da glândula tireóide. Até a década de 50 seu aspecto autoimune ainda não havia sido demonstrado. É a causa mais comum de hipotireoidismo em áreas do mundo onde o iodo dietético é suficiente e é caracterizada pela presença de autoanticorpos no soro e bócio e da tireóide (Luiz et al., 2014). Nos últimos anos, tem demonstrado que o desenvolvimento da HT depende de da deficiência imunológica ou seja, uma susceptibilidade genética associada com fatores ambientais (Figura 7). A prevalência da doença é mais elevada em mulheres idosas (40%), cerca de 50% dos pacientes diagnosticados com anticorpos anti-tireoperoxidase (TPO) são eutireoídeos enquanto que os demais apresentam hipotireoidismo subclínico com

níveis normais de T4 e níveis elevados de TSH e uma pequena minoria que apresenta hipotireoidismo grave (Dong & Fu, 2014). Admite-se que sucessivas gravidezes e partos tenham papel desencadeante na Tireoidite de Hashimoto. O excesso de iodo na alimentação, o consumo de medicamentos que apresentam iodo em sua estrutura química como é o caso, por exemplo, da Amiodarona, um fármaco do grupo dos antiarrítmicos da classe III de amplo espectro e um potente vasodilatador. Além disso, o uso repetido de contrastes radiológicos contendo iodo, podem desencadear a Tireoidite de Hashimoto, de modo que, o excesso de iodo é um dos importantes fatores causadores da doença. Estima-se que a presença de anticorpos anti-tireoperoxidase prevê o desenvolvimento de hipotireoidismo em uma taxa de aproximadamente 2,5% ao ano (Vanderpump, 2010). Por outro lado, somente 4,5% dos indivíduos com altos níveis de TSH e com presença de anticorpos anti-tireoperoxidase desenvolvem hipotireoidismo todo ano (Vanderpump, 2010). O maior autoantígeno na doença de Hashimoto é a tireoperoxidase (TPO) e a tireoglobulina (Figura 8). As citocinas são principalmente produzidas a partir de células do sistema imunológico, mas também são secretadas pelas células foliculares da tireóide, bem como por células inflamatórias (Ajjan et al., 1996). As citocinas regulam positivamente a reação inflamatória através da estimulação de linfócitos T e B, o que resulta na produção de anticorpos e lesão de tecido, e, assim, desempenhar um papel crucial em doenças autoimunes da tireóide.

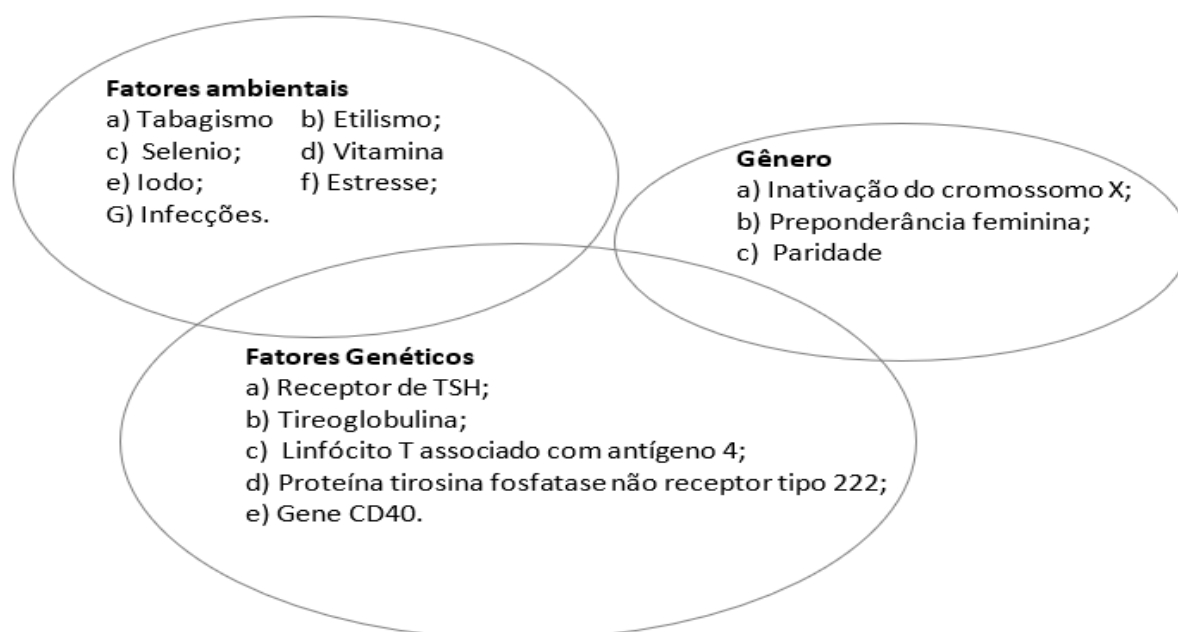


Figura 7 - Diagrama de Venn que mostra a etiologia multifatorial da tireoidite autoimune

10	20	30	40	50
MRALAVLSVT	LVMACTEAFV	PFISRGKELL	WGKPEESRVS	SVLEE SKRLV
60	70	80	90	100
DTAMYATMQR	NLKKRGILSP	AQLLSFSKLP	EPTSGVIARA	AEIMETSIIQA
110	120	130	140	150
MKRKVNLIKQ	QSQHPTDALS	EDLLSIANM	SGCLPYMLPP	KCPNTCLANK
160	170	180	190	200
YRPITGACNN	RDHFRWGASN	TALARWLPPV	YEDGFSQPRG	WNPGFLYNGF
210	220	230	240	250
PLPPVREVTR	HVIQVSNEVV	TDDDRYSDLL	MAWGQYIDHD	IAFTPQSTSK
260	270	280	290	300
AAFGGGADCQ	MTCENQNPCF	PIQLPEEARP	AAGTACLPFY	RSSAACGTGD
310	320	330	340	350
QGALFGNLST	ANPRQQMGL	TSFLDASTVY	GSSPALERQL	RNWTSAEGLL
360	370	380	390	400
RVHARLRDSG	RAYLPFVPPR	APAACAPEPG	IPGETRGPCF	LAGDGRASEV
410	420	430	440	450
PSLTALHTLW	LREHNRLAAA	LKALNAHWSA	DAVYQEARV	VGALHQIITL
460	470	480	490	500
RDYIPRILGP	EAFQQYVGPY	EGYDSTANPT	VSNVFSIAAF	RFGHATIHPL
510	520	530	540	550
VRRLDASFQE	HPDLPLGLWH	QAFFSPWILL	RGGGLDPLIR	GLLARPAKLQ
560	570	580	590	600
VQDQLMNEEL	TERLFVLSNS	STLDLASINL	QRGRDHGLPG	YNEWREFCGL
610	620	630	640	650
PRLETPADLS	TAIASRSVAD	KILDLYKHPD	NIDVWLGGLA	ENFLPRARTG
660	670	680	690	700
PLFACLIGKQ	MKALRDGDWF	WWENSHVFTD	AQRRELEKHS	LSRVI CDNTG
710	720	730	740	750
LTRVPMDAFQ	VGKFPEDFES	CDSITGMNLE	AWRETFPQDD	KCGFPESVEN
760	770	780	790	800
GDFVHCEE SG	RRVLVYSCRH	GYELQGREQL	TCTQEGWDFQ	PPLCKDVNEC
810	820	830	840	850
ADGAHPPCHA	SARCRNTKGG	FOCLCADPYE	LGDDGRICVD	SGRLPRVTWI
860	870	880	890	900
SMSLAALLIG	GFAGLTSTVI	CRWTRTGTKS	TLPISETGGG	TPELRCGKHQ
910	920	930		
AVGTSPQRAA	AQDSEQESAG	MEGRDTHRLP	RAL	

Figura 8 - Sequência de resíduos de aminoácidos da tireoperoxidase. Fonte: www.uniprot.org.

Por razões que não estão claramente definidas, as células T ativadas invadem a glândula tireóide e liberam citocinas, levando a desregulação das células B e posterior produção de autoanticorpos. Além disso, as células T também induzem a apoptose de células foliculares levando a uma destruição da arquitetura da glândula

e por consequência ao quadro de hipotireoidismo (Sgarbi e Maciel, 2009). Na tireoidite de Hashimoto, as citocinas secretadas tem como propósito gerar predominantemente uma resposta Th1, bem como a uma resposta TH17 que só recentemente foi implicada nesse processo. O efeito final é a destruição da tireóide que é principalmente uma consequência dos processos apoptóticos combinados com células T mediando processos de citotoxicidade (Fisfalen et al., 1997).

As células TH1 são predominantes clones de células T presentes na tireoidite de Hashimoto, enquanto que as células TH2 e TH0 são predominantemente encontradas em pacientes com doença de Graves onde a secreção de CD23 pode atuar na ativação de células B. Curiosamente, anticorpos anti-tireoperoxidase e os clones anti-tireoglobulina oriundos de tireóides com doença de Hashimoto podem produzir altos níveis de IFN- γ , um tipo de uma citocina pró-inflamatória (Fisfalen et al., 1997). As células TH1 podem também se relacionar com a doença autoimune da tireóide através da indução de apoptose do tireócito, que parece ser um importante mecanismo de dano no tecido glandular, indiretamente através da produção de IL-1 β pelos macrófagos ativados. Além disso, tireócitos produzem citocinas inflamatórias tais como TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-6 e IL-8, o que também pode causar destruição celular.

Conclusões – os mecanismos de interação agonista receptor devem ser melhor esclarecidos, a ideia preponderante é de que a complementaridade entre um e outro deve ser máxima para que a resposta celular possa ocorrer de forma plena. Essa noção é corroborada pelo uso de medicamentos que atuam tanto como agonistas como quanto antagonistas em outras vias de sinalização, ou seja, a complementaridade estrutural é necessária para a inibição ou estimulação.

Contudo, na tireoidite de Graves observa-se que imunocomplexos são capazes de disparar a resposta celular sendo esses absolutamente distintos em forma e função quando comparados com o agonista, ou seja, o hormônio TSH. Sendo assim a noção de hormônio como “mensageiro” deve ser revista e até mesmo superada, o hormônio seria apenas o elemento necessário para gerar no receptor uma paisagem energética específica e necessária para dispara a resposta que está detida no receptor. Isso explica por que os imunocomplexos que são estruturalmente e funcionalmente tão

distintos do sítio de interação presente no receptor de TSH são capazes de disparar a síntese e secreção de hormônios tireoideanos por parte do tireócito.

Os tratamentos contra o hipertireoidismo utiliza três métodos disponíveis : a) drogas anti-tireoídeas; b) iodo radioativo e c) intervenções cirúrgicas. Cada um desses métodos apresentam grandes inconvenientes, as drogas anti-tireoídeas (DAT), como o propiltiouracil (PTU) podem desencadear alterações das funções pertinentes à medula óssea e fígado e por isso deve ser utilizada em casos graves, tais como crises tireotóxicas e no manejo de hipertireoidismo em gestantes no primeiro trimestre. Já o metimazol (MMI), pode levar a um quadro de aplasia cútis congênita, caracterizada por lesão de pele rara, que se restringe ao couro cabeludo, mas podendo acometer a calota craniana e deve ser evitado em gestantes, porém, utilizado em casos leves e moderados de tireotoxicose (Castro, 2021; Maia, 2013) .

Além dessas, outras opções incluem o cabimazol, contudo, tal droga não está disponível para o tratamento no Brasil (Maia, 2013). A aplicação de iodo radioativo teve início em 1941 e produz intensa destruição glandular por dano tecidual. O tratamento cirúrgico é a última opção pois, apresenta riscos de complicações ainda que possa ser alcançado o eutireoidismo. A intervenção cirúrgica só é indicada em gestantes e crianças que apresentam alergia ou sensibilidade elevada ao tratamento com DAT's, a pacientes que recusam tratamento com radioiodo ou que apresentam bólios volumosos (Andrade, 2001).

Como as abordagens terapêuticas atuais no controle de doenças da tireóide são insatisfatórias, há necessidade de um esforço concertado no sentido de compreender melhor o controle da atividade do receptor de TSH.

Um dos estudos promissores na compreensão do mecanismo da ativação TSHR por imunocomplexos na doença de Graves é o desenvolvimento de anticorpos monoclonais similares aos autoanticorpos (MAbs). Esses MAbs atuam inibindo a ligação de do TSH ao receptor, impedindo a formação de AMPc no interior do tireócito e bloquear a atividade dos autoanticorpos estimuladores do receptor de TSH. De fato, o estudo dos mecanismos relacionados à fisiologia e bioquímica do receptor de TSH é extremamente relevante na clínica médica. O receptor de TSH é alvo no manejo de diversos tipos de neoplasias tireoideanas tornando-o um importante alvo terapêutico (Zaletel & Gaberscek, 2011).

Os receptores para hormônios tireoideanos são expressos em quase todos os tecidos que compõem o corpo humano (Barra et al., 2004). Sendo assim, basicamente, todos os tecidos humanos podem responder ao estímulo de tal receptor. Como fora descrito anteriormente, o estímulo dos receptores tireoideanos mediado pelos anticorpos anti-receptores é evidente no hipertireoidismo de Graves, dessa forma, nota-se que apesar da não complementariedade entre anticorpo e receptor, ainda podemos ter a resposta celular sem que haja o mensageiro ideal, ou seja, o hormônio complementar ao seu receptor. De maneira análoga, podemos concluir que a mensagem/resposta celular advém do receptor e não especificamente do mensageiro. Logo, diante da possibilidade de substituição do mensageiro um questionamento pode ser levantado, o by-pass do receptor é viável? Diante dessa possibilidade inúmeras outras formas alternativas de terapia poderiam ser utilizadas com eficácia, que não a tradicional alopatia farmacológica, na prática médica contemporânea.

Ademais, cabe outro apontamento nessa relação receptor-mensageiro-resposta. Uma vez que a resposta hormonal do receptor induz uma das seguintes alterações:

- a) Alteração do potencial da membrana celular pela abertura de um canal iônico mediada pela ligação hormonal;
- b) ativação extracelular direta da enzima receptora pelo hormônio efetor;
- c) geração de AMP cíclico ou inositol trifosfato, de maneira intracelular, atuando como regulador enzimático alostérico de uma ou mais substâncias;
- d) receptor não possui atividade enzimática, contudo, ativa uma proteína-quinase solúvel no citosol celular para propagar o estímulo;
- e) um receptor aderido na superfície celular, interage com substâncias na matriz extracelular e passa a informação ao citoesqueleto;
- f) esteroide ou molécula similar gera mudança na expressão genética da célula por meio de receptores hormonais nucleares que levam a ativação ou inativação de um gene (Brent, 2012; Fisher, 1996).

Sendo assim, é mister ressaltar que a variação energética bem como elétrica da célula é crucial em sua resposta frente ao estímulo, cabendo o questionamento se poderíamos transpassar o receptor com a indução de um cAMP por meio de um por meio de um estímulo físico de clivagem. Por outro lado, apesar de alguns hormônios se ligarem diretamente a receptores de canais iônicos, a maioria deles faz a abertura desses canais de maneira indireta por meio de receptores ligados a proteínas G ou ligados a enzimas (Guyton & Hall, 2017). Logo, deduz-se que a abertura de canal iônico leva à

uma alteração de polaridade celular e, conseqüentemente, a uma resposta da célula. Sendo assim, a abertura de alguns canais iônicos poderia ser feita por meio da variação de um campo magnético, pois, segundo a Lei proposta pelo físico inglês Michael Faraday, a oscilação de um campo magnético gera corrente elétrica (Instituto de Física de São Carlos, 2010). Desse modo, podemos inferir que ao induzir a variação magnética também geraríamos um potencial transmembrana suficiente para desencadear o estímulo celular do receptor. Por outro, alguns questionamentos devem ser feitos, tais quais: 1º) Qual seria a variação magnética necessária para induzir uma resposta celular, em um tecido específico, de maneira a forçar a seleção de um sítio específico?

2º) Todos os receptores iônicos seriam estimulados com a ação elétrica do campo magnético?

3º) Há diferença energética entre as aberturas dos canais iônicos nas diferentes células efetoras de tecidos distintos?

Nota-se que mais estudos moleculares devem ser realizados para que a plena compreensão do by-pass receptor-hormônio seja realizada.

Bibliografia

Abbas, A K, Lichtman AH, POBER JS. *Imunologia celular e molecular*. 9^a ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 2019.

Robbins, S. L.; Kumar, V. (ed.); Abbas, A.K. (ed.); Fausto, N. (ed.). *Patologia: Bases Patológicas das doenças*. 9^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

Ajjan, R.A., P.F. Watson, and A.P. Weetman, *Cytokines and thyroid function*. *Adv Neuroimmunol*, 1996. **6**(4): p. 359-86.

Angelica MD, Fong Y. NIH Public Access. October. 2008; 141 (4): 520–9.

Basil R, Gregorio DC, Juan CJ, Sandra MM. The Thyrotropin (TSH) Receptor: Interaction with TSH and Autoantibodies. *Endocrine Reviews*. 1998; 19(6): 673–716.

Benovic JL. G-protein-coupled receptors signal victory. *Cell*. 2012; 151(6):1148–50.

Chazenbalk GD, Pichurin P, Chen CR, Latrofa F, Johnstone AP, McLachlan SM, et al. Thyroid-stimulating autoantibodies in Graves disease preferentially recognize the free A subunit, not the thyrotropin holoreceptor. *J Clin Invest*. 2002;110(2):209–17.

Contreras ZE, Ximena ZS. Efficacy of procainamide in the treatment of refractory ventricular fibrillation: report of 4 cases and a review of the literature. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2009; 56(8): 511-4.

Progress in Autoimmune Disease Research. National Institute of Health, Autoimmune Disease Coordinating Committee. 2005, www.niaid.nih.gov/sites/default/files/adccfinal.pdf. Acessado em Fevereiro de 2022.

Couet J, Sar S, Hai MV, Milgrom E, Misrahi M, Kremlin-bice L. Shedding of Human Thyrotropin Receptor Ectodomain. *J Biol Chem*. 1996; 271(8): 4545–52.

Davies T, Marians R, Latif R. The TSH receptor reveals itself. *J Clin Invest*. 2002;110(2):161–4.

Davies TF, Latif R. Targeting the thyroid-stimulating hormone receptor with small molecule ligands and antibodies. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(6):835–47.

Davies, T.F. 2000. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, Pennsylvania, USA. 518–530.

Decrock E, De Bock M, Wang N, Gadicherla AK, Bol M, Delvaeye T, Vandenaabeele P, Vinken M, Bultynck G, Krysko DV, Leybaert L. IP3, a small molecule with a powerful message. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(7):1772-86.

Dong, Y.H., Fu, D.G. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014; v.18, p. 3611-3618.

Eryilmaz E, Janda A, Kim J, Cordero RJ, Cowburn D, Casadevall A. Global structures of IgG isotypes expressing identical variable regions. *Mol Immunol*. 2013; 56(4):588-98.

Eschler D, Hasham A, Tomer Y. Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev allergy ... [Internet]*. 2011;41(2):190–7.

Fisfalen, M.E., et al., Thyrotropin-receptor and thyroid peroxidase-specific T cell clones and their cytokine profile in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(11): p. 3655-63.

Goldberg AC, Rizzo LV. MHC structure and function – antigen presentation. Part 1. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015; 13(1): 153-6.

Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. *Kuby Imunologia*. 4^a ed. Rio de Janeiro, Revinter, 2002. 662 p.

Gunnar K, Susanne N, Annette G, Heiko K, Heike B. Novel Insights on Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Signal Transduction. *Endocr. Rev.* 2013; 34(5):691-724.

Luiz HV, Gonçalves D, Silva TN, Nascimento I, Ribeiro A, Mafra M, Manita I, Portugal J. IgG4-related Hashimoto's thyroiditis – A new variant of a well known disease. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58/8

Janda A, Bowen A, Greenspan NS, Casadevall A. Constant Region Effects on Variable Region Structure and Function *Front Microbiol*. 2016; 4:7-22.

Janeway CA, Travers P, Walport M, Sclomchik M. *Imunobiologia* 8^a ed. Rio Grande do Sul, Artmed, 2014.

Khan D, Ansar Ahmed S. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Front Immunol. 2016; 6: 6-635.

Khan FA, Al-Jameil N, Khan MF, Al-Rashid M, Tabassum H. Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect. *Int J Clin Exp Med [Internet]*. 2015;8(5):6677–81.

Eschler, DC; Hasham,A; Tomer, Y. CUTTING EDGE: THE ETIOLOGY OF AUTOIMMUNE THYROID

DISEASES. National Institutes of Health, Nova York, 2011.

Li Y, Mariuzza RA. Structural basis for recognition of cellular and viral ligands by NK cell receptors. *Front Immunol.* 2014; 26: 5-123.

Lintner KE, Wu YL, Yang Y, Spencer CH, Hauptmann G, Hebert LA, Atkinson JP, Yu CY. Early Components of the Complement Classical Activation Pathway in Human Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2016; 15: 7-36.

Loosfelt H, Pichon C, Jolivet a, Misrahi M, Caillou B, Jamous M, et al. Two-subunit structure of the human thyrotropin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(9):3765–9.

Luo X, Miller SD, Shea LD. Immune Tolerance for Autoimmune Disease and Cell Transplantation. *Annu Rev Biomed Eng.* 2016 Feb 24.

Morshed SA, Ando T, Latif R, Davies TF. Neutral antibodies to the TSH receptor are present in Graves' disease and regulate selective signaling cascades. *Endocrinology.* 2010; 151(11): 5537–49.

Morel N, Georgin-Lavialle S, Levesque K, Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Le Bidois J, Bessières B, Brouzes C, Le Mercier D, Villain E, Maltret A, Costedoat-Chalumeau N. Neonatal lupus syndrome. Literature review. *Rev Med Interne.* 2015; 36(3):159-66.

Neumann S, Kleinau G, Costanzi S, Moore S, Jiang JK, Raaka BM, et al. A low-molecular-weight antagonist for the human thyrotropin receptor with therapeutic potential for hyperthyroidism. *Endocrinology.* 2008;149(12):5945–50.

Neumann S, Pope A, Geras-Raaka E, Raaka BM, Bahn RS, Gershengorn MC. A Drug-Like Antagonist Inhibits Thyrotropin Receptor–Mediated Stimulation of cAMP Production in Graves' Orbital Fibroblasts. *Thyroid.* 2012;22(8):839–43.

Núñez Miguel R, Sanders J, Chirgadze DY, Furmaniak J, Rees Smith B. Thyroid stimulating autoantibody M22 mimics TSH binding to the TSH receptor leucine rich domain: A comparative structural study of protein-protein interactions. *J Mol Endocrinol.* 2009;42(5):381–95.

Oganesyan V, Mazor Y, Yang C, Cook KE¹, Woods RM, Ferguson A, Bowen MA, Martin T, Zhu J, Wu H, Dall'Acqua WF. Structural insights into the interaction of

human IgG1 with FcγRI: no direct role of glycans in binding. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2015; 71(Pt 11): 2354-61.

Prabhakar BS, Fan JL, Seetharamaiah GS. Thyrotropin-receptor-mediated diseases: a paradigm for receptor autoimmunity. *Immunology Today*. 18 (9): 437-441, 1997.

Raker VK, Domogalla MP, Steinbrink K. Tolerogenic Dendritic Cells for Regulatory T Cell Induction in Man. *Front Immunol*. 2015; 9: 6-569.

Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev*. 1998; 19(6):673–716.

Riera Romo M, Pérez-Martínez D, Castillo Ferrer C. Innate immunity in vertebrates: an overview. *Immunology*. 2016 Feb 15.

Roitt IM, Delves PJ. *Fundamentos de imunologia*. 10^a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2004.

Rose NR. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview. *Am J Epidemiol*. 2016; 183(5): 403-6.

Rossi M, Dimida A, Ferrarini E, Silvano E, De Marco G, Agretti P, Aloisi G, Simoncini T, Di Bari L, Tonacchera M, Giorgi F, Maggio R. Presence of a putative steroidal allosteric site on glycoprotein hormone receptors. *Eur J Pharmacol*. 2009; 623(1–3):155–9.

Russo D, Nagayama Y, Chazenbalk GD, et al. Role of amino acids 261–418 in proteolytic cleavage of the extracellular region of the human thyrotropin receptor. *Endocrinology*. 1992; 130(4):2135–8.

Rutella S, Danese S, Leone G. Tolerogenic dendritic cells: cytokine modulation comes of age. *Blood*. 2006; 108(5):1435-40.

Sanders J, Jeffreys J, Depraetere H, Evans M, Richards T, Kiddie A, Brereton K, Premawardhana LD, Chirgadze DY, Núñez Miguel R, Blundell TL, Furmaniak J, Rees Smith B. Characteristics of a human monoclonal autoantibody to the thyrotropin receptor: sequence structure and function. *Thyroid* 2004; 14 560–570.

Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125:(2 Suppl 2):S41-52.

Sttites DP, Terr AI, *Imunologia Médica T Guanabara Koogan 10^a Ed 2004*.

Torres-Aguilar H, Aguilar-Ruiz SR, González-Pérez G, Munguía R, Bajaña S, Meraz-Ríos MA, Sánchez-Torres C. Tolerogenic dendritic cells generated with

different immunosuppressive cytokines induce antigen-specific anergy and regulatory properties in memory CD4⁺ T cells. *J Immunol.* 2010; 184(4):1765-75.

Trela M, Nelson PN, Rylance PB. The role of molecular mimicry and other factors in the association of Human Endogenous Retroviruses and autoimmunity. *APMIS.* 2016; 124 (1-2): 88-104.

Van Koppen CJ, Zaman GJ, Timmers CM, Kelder J, Mosselman S, van de Lagemaat R, Smit MJ, Hanssen RG. A signaling-selective, nanomolar potent allosteric low molecular weight agonist for the human luteinizing hormone receptor. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2008; 378(5):503–14.

Vanderpump MP. How should we manage patients with mildly increased serum thyrotrophin concentrations? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 436-440.

Wadsworth HL, Russo D, Nagayama Y, Chazenbalk GD, Rapoport B. Studies on the role of amino acids 38–45 in the expression of a functional thyrotropin receptor. *Mol Endocrinol.* 1992; 6(3):394–8.

Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: Propagation and progression. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(1):1–9.

Weetman AP. Graves's Disease. *N Engl J Med.* 2000 Oct 26;343(17):1236-48.

Ying-Hong W, Shall FJ, Richard AM. Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulates phosphorylation of the Epidermal Growth Factor Receptor in GH3 Pituitary Cells. *Mol Endocrinol.* 2000;14(9):1328-37.

Yoshimasu T, Furukawa F. Modified immunotherapy for alopecia areata. *Autoimmun Rev.* 2016; 27. pii: S1568-9972(16)30048-9.

Zaletel, K. and S. Gaberscek, Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr Genomics*, 2011. **12**(8): p. 576-88.

Maia et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2013; 57/3

Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Tratamento do Hipertireoidismo da Doença de Graves. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, vol 45, nº 6, 2001

Castro TL, Pereira CG, oliveira QE, nunes LM. Aplasia cútis congênita no couro cabeludo: relato de caso e revisão de literatura. *Canadian Science Publishing*, manuscrito nº 566, 2021.

Sgarbi, JA, Maciel, RMB. Patogênese das doenças tiroidianas autoimunes. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, nº53, 2009.

Brent, GA. Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest. 2012;122(9):3035-3043.

Fisher, DA. Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. Clinical Chemistry, Volume 42, Issue 1, 1 January 1996, Pages 135–139.

IFSC, Laboratório de Eletricidade e Magnetismo: Lei da Indução de Faraday. São Paulo, 2010. Disponível em: <https://www.ifsc.usp.br/~strontium/Teaching/Material2010-2%20FFI0106%20LabFisicaIII/11-LeideInducaodeFaraday.pdf>

GUYTON, A.C. e Hall J.E.– Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017