

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**  
**CURSO DE MEDICINA**

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso**

Declaro que o trabalho intitulado "Covid-19 e tireoidite autoimune: uma revisão integrativa da literatura", realizado pelo(s) aluno(s) Isadora Wessler dos Reis e Maria Luiza Petri Delarcina está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Profa. Dra. Helena Atroch Machado  
Assinatura do Orientador do Trabalho  
**(A assinatura deverá ser física)**

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**Curso de Medicina**

**Isadora Wessler dos Reis**

**Maria Luiza Petri Delarcina**

**COVID-19 E TIREOIDITE AUTOIMUNE:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

**São Paulo**

**2025**

**Isadora Wessler dos Reis  
Maria Luiza Petri Delarcina**

**COVID-19 E TIREOIDITE AUTOIMUNE:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Helena Atroch Machado.

**São Paulo  
2025**

## FICHA CATALOGRÁFICA

**Isadora Wessler dos Reis  
Maria Luiza Petri Delarcina**

**COVID-19 E TIREOIDITE AUTOIMUNE:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Helena Atroch Machado.

São Paulo, 13 de março de 2025

**Banca Examinadora**

\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Helena Atroch Machado – Orientadora

\_\_\_\_\_  
Prof.(a) Dr.(a) \_\_\_\_\_  
Avaliador(a)

\_\_\_\_\_  
Prof.(a) Dr.(a) \_\_\_\_\_  
Avaliador(a)

**Conceito Final**

\_\_\_\_\_

Reis IW, Delarcina, MLP, MACHADO, HA. Covid-19 e tireoidite autoimune: uma revisão integrativa da literatura. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro; 2025.

## RESUMO

A pandemia de covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, desencadeou uma série de manifestações clínicas sistêmicas, além das complicações respiratórias, incluindo possíveis impactos sobre o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Este trabalho teve como objetivo revisar a literatura científica atual a respeito da relação entre a infecção por covid-19 e a disfunção tireoidiana, abordando os mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e implicações terapêuticas. Por meio de uma análise de artigos publicados entre 2020 e 2023, foi observada uma ocorrência relevante de alterações tireoidianas em pacientes infectados, especialmente casos de tireoidite subaguda, frequentemente associada à resposta inflamatória exacerbada e à possível ação direta do vírus nos tecidos tireoidianos. Além disso, fatores como o uso de medicamentos (heparina, glicocorticóides como a dexametasona, dopamina, amiodarona, interferon beta 1b, meios de contraste iodado, ritonavir/lopinavir e biotina) e o estresse fisiológico contribuíram para as alterações funcionais. Os achados reforçam a importância do monitoramento da função tireoidiana em pacientes com covid-19, especialmente nos casos moderados a graves, e sugerem a necessidade de estratégias clínicas específicas para o manejo dessas alterações. Concluiu-se que a infecção por SARS-CoV-2 pode desencadear ou agravar disfunções tireoidianas, sendo essencial ampliar as pesquisas sobre os efeitos da covid-19 no sistema endócrino.

**Palavras-chave:** Covid-19. SARS-CoV-2. Disfunção tireoidiana. Revisão de literatura. Tireoidite subaguda.

## ABSTRACT

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has triggered a range of systemic clinical manifestations beyond respiratory complications, including possible impacts on the hypothalamic–pituitary–thyroid axis. This study aimed to review the current scientific literature regarding the relationship between COVID-19 infection and thyroid dysfunction, addressing pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, diagnostic methods, and therapeutic implications. Through an analysis of articles published between 2020 and 2023, a relevant occurrence of thyroid alterations was observed in infected patients, particularly cases of subacute thyroiditis, frequently associated with an exacerbated inflammatory response and the possible direct action of the virus on thyroid tissues. In addition, factors such as medication use (heparin, glucocorticoids such as dexamethasone, dopamine, amiodarone, interferon beta-1b, iodinated contrast agents, ritonavir/lopinavir, and biotin) and physiological stress contributed to functional alterations. The findings reinforce the importance of monitoring thyroid function in patients with COVID-19, especially in moderate to severe cases, and suggest the need for specific clinical strategies to manage these alterations. It is concluded that SARS-CoV-2 infection may trigger or worsen thyroid dysfunctions, highlighting the need to expand research on the endocrine effects of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19. SARS-CoV-2. Thyroid dysfunction. Literature review. Subacute thyroiditis.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	7
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	9
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	9
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	9
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	9
<b>4 RESULTADOS</b> .....	10
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	21
<b>5.1 Pontos de concordância</b> .....	22
<b>5.2 Pontos de discordância</b> .....	25
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	28
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	29

## 1 INTRODUÇÃO

Compreender a relação entre covid-19 e o aumento das doenças autoimunes da tireoide é crucial para desvendar processos fisiológicos e patológicos que comprometem o sistema endócrino. Sob o cenário pandêmico e pós-pandêmico, pesquisas têm identificado o SARS-CoV-2 como fator desencadeante de uma resposta imunológica exacerbada, incluindo produção de citocinas, ativação de células imunes de memória, mimetismo molecular entre proteínas do vírus e antígenos tireoidianos, e ativação por “bystander”.<sup>1-2</sup> Essas reações elevam o risco de distúrbios de autoimunidade, como tireoidite subaguda e doenças tireoidianas autoimunes clássicas, em indivíduos predispostos geneticamente.<sup>3-5</sup>

As doenças tireoidianas autoimunes emergem como um conjunto complexo de desordens resultantes de disfunções na regulação imunológica, nas quais o sistema imunológico ataca erroneamente a glândula tireoide. A patogênese dessas doenças é multifatorial, envolvendo fatores genéticos (polimorfismos em HLA, CTLA-4, PTPN22, entre outros), ambientais (como infecções virais, exposição ao iodo, estresse oxidativo) e imunológicos (ativação de linfócitos T autorreativos, liberação de citocinas inflamatórias, disfunção de células reguladoras).<sup>1</sup> Essas interações resultam no desenvolvimento de autoanticorpos específicos: anti-TPO (anticorpo contra peroxidase tireoidiana), anti-Tg (anticorpo contra tireoglobulina) e TRAb (anticorpo contra receptor de TSH, estimulatório ou bloqueador). Esses anticorpos não apenas afetam a função tireoidiana (hipotireoidismo ou hipertireoidismo), como também podem ter implicações sistêmicas, como disfunção metabólica ou cardiovascular. O diagnóstico preciso e a compreensão desses mecanismos são fundamentais para o manejo adequado, pois, se não tratadas, as doenças autoimunes tireoidianas podem levar a complicações severas, incluindo crises tireotóxicas e comprometimento cardiovascular.<sup>3; 5-6</sup>

É amplamente conhecido que as infecções virais têm sido tradicionalmente associadas como possíveis desencadeadoras de doenças da autoimunidade. Tais condições envolvem uma combinação de fatores genéticos e ambientais que geram respostas inflamatórias em diferentes sistemas do organismo. Essa exacerbção da resposta imunológica também foi identificada em pacientes infectados pelo SARS-

CoV-2, podendo resultar em prejuízos severos a diversos órgãos, com manifestações clínicas decorrentes da produção excessiva de citocinas.<sup>3; 7</sup> Diante disso, este artigo se propôs a pesquisar se, de fato, existe associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o aparecimento de distúrbios autoimunes da glândula tireoidiana.

Estudos recentes têm apontado que as células foliculares da tireoide são um alvo possível e latente para a entrada do coronavírus, já que foi constatada a expressão dos receptores ACE-2 nas células foliculares da tireoide, o que permite penetração viral.<sup>8-9</sup> A proteína *spike* (S), presente na camada exterior do vírus, conecta-se ao receptor ACE-2 nas células do hospedeiro, facilitando a entrada do vírus. Como resultado, o SARS-CoV-2 infecta e se replica no interior dessas células, desencadeando uma resposta imunológica e os sintomas relacionados à doença.<sup>10</sup> Desse modo, compreende-se que a covid-19 pode tanto desencadear quanto agravar distúrbios tireoidianos, reforçando a necessidade de aprofundar e esclarecer a relação entre essas duas variáveis.<sup>5; 11</sup>

Alguns autores têm mostrado um aumento importante nos casos de disfunção tireoidiana após a infecção por covid-19, incluindo tireoidite subaguda, tireotoxicose e aumento dos níveis de anticorpos antitireoidianos, o que indica uma resposta autoimune desencadeada pela infecção viral em questão.<sup>12</sup> Além disso, pacientes com histórico de doenças autoimunes da tireoide, como tireoidite de Hashimoto ou doença de Graves, têm apresentado piora dos sintomas ou até mudança de um quadro para outro após contrair o vírus.<sup>8</sup> Essas observações sugerem que o SARS-CoV-2 pode atuar como um gatilho para condições autoimunes da tireoide, seja por mecanismos diretos de sua invasão celular, ou indiretamente por meio da resposta inflamatória sistêmica exacerbada.<sup>8; 13</sup>

Além disso, diversos estudos têm apontado que fatores demográficos e hormonais podem influenciar a suscetibilidade às disfunções autoimunes da tireoide associadas à covid-19. Observou-se um predomínio significativo do sexo feminino, principalmente entre mulheres de meia-idade (40-60 anos), possivelmente devido à modulação hormonal estrogênica, que favorece respostas imunológicas do tipo Th2 e maior produção de autoanticorpos.<sup>2; 5; 7; 12</sup> Essa vulnerabilidade feminina também pode estar relacionada à maior expressão dos receptores ACE-2 e TMPRSS2 nas células foliculares tireoidianas, além da influência dos estrogênios sobre a ativação linfocitária

e a regulação de citocinas.<sup>8-9; 12; 14</sup> Esses achados reforçam a importância de considerar fatores genético-hormonais como determinantes na predisposição às doenças autoimunes da tireoide no contexto da infecção pelo SARS-CoV-2.

Diante do apresentado anteriormente, o objetivo deste estudo foi avaliar a alteração da função tireoidiana relacionada à infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e o desencadeamento da produção de autoanticorpos tireoidianos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o desenvolvimento ou agravamento de disfunções autoimunes da tireoide, identificando mecanismos fisiopatológicos envolvidos, manifestações clínicas associadas e implicações diagnósticas e terapêuticas.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar quais os mecanismos envolvidos na gênese do processo inflamatório e da autoimunidade desencadeados pelo vírus SARS-CoV-2;
- Avaliar a população de maior incidência.

## **3 METODOLOGIA**

Este trabalho consistiu em uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, abrangendo o período de 2020 a 2024. Para a busca, utilizaram-se os descritores “Covid-19”, “Autoimmunity”, “Thyroid” e “Autoimmune disease”. Foram incluídos estudos publicados em português ou inglês que abordassem a relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e disfunções

autoimunes da tireoide, contemplando revisões, estudos clínicos e experimentais, além de relatos de casos.

Foram excluídos trabalhos sem relação direta com o tema, duplicados, editoriais sem dados primários e artigos fora dos critérios de período e idioma definidos.

A busca inicial recuperou 65 registros no PubMed, 90 no Google Acadêmico e 25 na SciELO. Após a remoção de duplicatas, leitura de títulos e resumos e, posteriormente, leitura na íntegra, 29 artigos foram selecionados para compor as referências desta revisão (1–29).

Para cada estudo, foram registrados: autores, ano e periódico de publicação, tipo de estudo, amostra/recorte, fenótipo investigado (TSA, Graves/Hashimoto, NTIS), marcadores analisados (TSH, FT4, anti-TPO, anti-Tg, TRAb), mecanismo proposto (direto ou imunomediado) e principais desfechos (incidência/prevalência, gravidade e evolução clínica).

Considerou-se a heterogeneidade dos delineamentos (revisões, estudos prospectivos/retrospectivos e relatos de caso), o risco de viés analítico — como interferências por biotina e heparina nas dosagens de TSH/T3/T4 — e a variabilidade das janelas temporais (fase aguda versus seguimento), fatores amplamente reconhecidos por influenciarem estimativas e conclusões.<sup>1; 2; 12; 25-27</sup>

Por se tratar de uma revisão de literatura publicada, não houve intervenção envolvendo seres humanos, tampouco necessidade de submissão ao CEP.

## **4 RESULTADOS**

Os resultados obtidos a partir da bibliografia selecionada foram sistematizados e apresentados no Quadro 1, de modo a permitir uma visualização comparativa dos métodos, achados e contribuições de cada estudo incluído na revisão.

**Quadro 1 – Pesquisas que investigam a relação entre SARS-CoV-2 e a função tireoidiana**

(continua)

<b>Autores/ano</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Método</b>	<b>Resultado/Conclusão</b>
Çabuk, S. A.; Cevher, A. Z.; Küçükardalı, Y. (2022)	Thyroid function during and after COVID-19 infection: a review	touchREVIEWS in Endocrinology	Revisão narrativa da literatura.	A infecção por SARS-CoV-2 pode comprometer a tireoide por efeitos diretos e mediados por citocinas, levando a quadros como ESS/NTIS, tireoidite subaguda, Graves e, eventualmente, hipotireoidismo. Tratamentos da covid-19 também podem alterar a função tireoidiana. Embora não seja necessário monitoramento de rotina em indivíduos sem doença prévia, recomenda-se acompanhar pacientes com disfunção tireoidiana ou sintomas compatíveis.
Darvishi, M.; Nazer, M. R.; Shahali, H.; Nouri, M. (2022)	Association of thyroid dysfunction and COVID-19: A systematic review and meta-analysis	Frontiers in Endocrinology	Revisão sistemática e meta-análise.	A disfunção tireoidiana ocorreu em 15% dos pacientes com covid-19 e foi mais frequente nos casos graves (20,8% vs. 6,2%). TFTs anormais aumentaram significativamente o risco de gravidade (OR = 3,77). Baixo TSH mostrou tendência não significativa a maior mortalidade. A disfunção tireoidiana é comum na covid-19 e pode estar ligada a piores desfechos, indicando necessidade de mais estudos sobre seu valor prognóstico.

**Quadro 1 – Pesquisas que investigam a relação entre SARS-CoV-2 e a função tireoidiana**

(continuação)

<b>Autores/ano</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Método</b>	<b>Resultado/Conclusão</b>
Fallahi, P. et al. (2023)	Thyroid autoimmunity and SARS-CoV-2 infection	Journal of Clinical Medicine	Revisão narrativa da literatura.	A covid-19 pode desencadear doenças autoimunes da tireoide, como tireoidite subaguda, hipotireoidismo e doença de Graves. Mecanismos sugeridos incluem mimetismo molecular, inflamação sustentada e ativação de autoimunidade latente em indivíduos predispostos.
De Vincentis, S. et al. (2024)	Subacute thyroiditis in the SARS-CoV-2 era: a multicentre prospective study	European Thyroid Journal	Estudo prospectivo, longitudinal e multicêntrico.	Entre os 58 pacientes, 13,5% tinham infecção prévia por SARS-CoV-2. Embora apresentassem mais febre e sintomas respiratórios no diagnóstico, não houve diferenças em dor cervical, função tireoidiana ou ultrassom. A evolução em 12 meses foi semelhante nos dois grupos, inclusive quanto a tireotoxicose, hipotireoidismo transitório e necessidade de levotiroxina. Assim, a infecção prévia por SARS-CoV-2 não modificou o curso ou os desfechos da tireoidite subaguda.
Ashrafi, S. et al. (2024)	The prevalence of thyroid disorders in COVID-19 patients: a meta-analysis	BMC Endocrine Disorders	Metanálise.	Encontrou prevalência média de 15–20% de disfunções tireoidianas em pacientes infectados.

**Quadro 1 – Pesquisas que investigam a relação entre SARS-CoV-2 e a função tireoidiana**

(continuação)

<b>Autores/ano</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Método</b>	<b>Resultado/Conclusão</b>
Vargas-Uricoechea, H. (2023)	Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease	Cells	Revisão narrativa abrangente.	A AITD decorre da interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, que juntos modulam a resposta imune e favorecem a produção de autoanticorpos associados a Graves e Hashimoto. O risco genético isolado é moderado, mas se torna relevante quando combinado a alterações epigenéticas e gatilhos externos.
Meftah, E. et al. (2023)	Subacute thyroiditis following COVID-19: a systematic review	Frontiers in Endocrinology	Revisão sistemática.	O estudo compilou 64 casos de tireoidite subaguda pós-covid-19, confirmando forte relação temporal com a infecção.
Attiq, A. et al. (2024)	Cytokine storm-induced thyroid dysfunction in COVID-19: insights into pathogenesis and therapeutic approaches	Drug Design, Development and Therapy	Revisão narrativa de literature.	O SARS-CoV-2 pode causar dano direto à tireoide e desencadear disfunções por meio da tempestade de citocinas, sobretudo IL-6, IL-1 $\beta$ e TNF- $\alpha$ . Essas citocinas alteram desidrogenases, suprimem TSH e ativam vias inflamatórias que levam a ESS, tirotoxicose, tireoidite subaguda e AITDs (Hashimoto e Graves). O estudo conclui que a tempestade de citocinas é mecanismo central na disfunção tireoidiana associada à covid-19 e que terapias anti-inflamatórias (corticosteroides, baricitinibe, NAC) podem reduzir esses efeitos.

**Quadro 1 – Pesquisas que investigam a relação entre SARS-CoV-2 e a função tireoidiana**

(continuação)

<b>Autores/ano</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Método</b>	<b>Resultado/Conclusão</b>
Macedo, S. et al. (2022)	Detection of SARS-CoV-2 infection in thyroid follicular cells from a covid-19 autopsy series	European Thyroid Journal	Estudo histopatológico e molecular com amostras de tireoide de 16 pacientes que morreram por covid-19.	RT-PCR detectou SARS-CoV-2 em 14/16 tireoides, e o RNA viral foi confirmado em células foliculares em parte das amostras. A IHQ para nucleocapsídeo e spike mostrou positividade focal, menos sensível que RT-PCR/ISH. Não houve correlação entre presença viral e expressão de ACE-2, TMPRSS2 ou furina. Não foram observados sinais histológicos de tireoidite. Conclui-se que a tireoide pode ser diretamente infectada pelo SARS-CoV-2, embora a expressão dos fatores de entrada não explique totalmente essa infecção.
Yan, R. et al. (2020)	Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2	Science	Microscopia crioeletrônica para estudar as estruturas do ACE2 completo em presença do transportador B0AT1 e a RBD.	O estudo demonstrou que o SARS-CoV-2 se liga ao receptor ACE2 humano por meio de resíduos polares, permitindo a entrada do vírus nas células.
Edwards, K. et al. (2021)	Two cases of severe autoimmune thyrotoxicosis following SARS-CoV-2 infection	Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports	Relato de dois casos clínicos.	A covid-19 pode desencadear tireotoxicose autoimune grave, mesmo em indivíduos sem histórico prévio.

**Quadro 1 – Pesquisas que investigam a relação entre SARS-CoV-2 e a função tireoidiana**

(continuação)

<b>Autores/ano</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Método</b>	<b>Resultado/Conclusão</b>
Gorini, F.; Vassalle, C. (2023)	A literature review on SARS-CoV-2 and other viruses in thyroid disorders: environmental triggers or no-guilty bystanders?	International Journal of Environmental Research and Public Health	Revisão narrativa ampla, reunindo evidências epidemiológicas, sorológicas e moleculares sobre a relação entre SARS-CoV-2, outros vírus e distúrbios tireoidianos (SAT, NTIS e AITDs).	A revisão mostra que há indícios, mas não prova definitiva, de que SARS-CoV-2 e outros vírus podem desencadear SAT, NTIS e doenças autoimunes da tireoide por mecanismos como inflamação, mimetismo molecular e possível dano direto. Vacinas também podem, raramente, precipitar casos em indivíduos predispostos. A relação causal permanece incerta, e os autores recomendam mais estudos e atenção à função tireoidiana em covid-19 moderada/grave.
Rossini, A. et al. (2023)	Increased prevalence of autoimmune thyroid disease after COVID-19: a single-center study	Frontiers in Endocrinology	Estudo prospectivo em pacientes com covid-19 e prevalência de doenças autoimunes da tireoide.	Aumento significativo na prevalência de doenças autoimunes da tireoide em pacientes pós-covid-19.
Park, G.-C. et al. (2022)	ACE2 and TMPRSS2 immunolocalization and COVID-19-related thyroid disorder	Biology	Estudo experimental com RT-PCR, Western blot, imunohistoquímica e imunofluorescência em tireoides de ratos, tecido humano (normal, Hashimoto e Graves) e linhagem folicular Nthy-ori3-1, avaliando expressão e localização de ACE2 e TMPRSS2.	ACE2 e TMPRSS2 não são expressos nos folículos tireoidianos, apenas em pericitos (ACE2) e no colóide/vessels (TMPRSS2). Portanto, o SARS-CoV-2 provavelmente não invade diretamente as células foliculares, e o possível impacto na tireoide pode ocorrer via lesão microvascular.

**Quadro 1 – Pesquisas que investigam a relação entre SARS-CoV-2 e a função tireoidiana**

(continuação)

<b>Autores/ano</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Método</b>	<b>Resultado/Conclusão</b>
Ziaka, M.; Exadaktylos, A. (2023)	Insights into SARS-CoV-2-associated subacute thyroiditis: from infection to vaccine	Virology Journal	Revisão de literatura de casos de tireoidite subaguda associada à covid-19.	A covid-19 pode desencadear tireoidite subaguda e disfunções autoimunes, tanto pela infecção viral direta quanto pela resposta inflamatória sistêmica.
Du, S.-n. et al. (2024)	Development of autoimmune thyroid disease after COVID-19 infection: case report	Frontiers in Medicine	Série de cinco casos de mulheres com doenças tireoidianas autoimunes previamente estáveis, acompanhadas após infecção por covid-19; análise clínica, laboratorial e ultrassonográfica dos desfechos pós-infecção.	A covid-19 desencadeou agravamento ou transformação do quadro tireoidiano em todas as pacientes, incluindo surgimento de Graves em quem tinha Hashimoto estável, piora de Graves prévio, descompensação de hipotireoidismo e novo caso de tireoidite indolor. Os casos sugerem que a infecção pode modular a autoimunidade tireoidiana, exigindo vigilância e ajuste terapêutico após a doença.
Scappaticcio, L. et al. (2020)	Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update	Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders	Revisão sistemática sobre o impacto da covid-19 na função tireoidiana.	Evidências sugerem que a infecção pelo SARS-CoV-2 afeta a função tireoidiana, causando tanto hipotireoidismo quanto hipertireoidismo.
Parihar, A. et al. (2023)	COVID-19 associated thyroid dysfunction and its management using phytochemical-based therapeutics	Bioscience Reports	Estudo de revisão sobre terapias fitoterápicas para manejo de disfunções tireoidianas associadas à covid-19.	Sugere o uso de terapias à base de compostos fitoterápicos para o manejo de disfunções tireoidianas desencadeadas pela infecção por covid-19.

**Quadro 1 – Pesquisas que investigam a relação entre SARS-CoV-2 e a função tireoidiana**

(continuação)

<b>Autores/ano</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Método</b>	<b>Resultado/Conclusão</b>
Churilov, L. P.; Normatov, M. G.; Utekhin, V. J. (2022)	Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 and Human Endocrinocytes: A Prerequisite of Post-COVID-19 Endocrine Autoimmunity?	Pathophysiology	Estudo bioinformático <i>in silico</i> que analisou o compartilhamento de pentapeptídeos entre a proteína spike do SARS-CoV-2 e autoantígenos de endocrinócitos (tireoide, adrenais, hipófise e células $\beta$ pancreáticas), usando UniProt e Immune Epitope Database para identificar epítomos imunorreativos.	A proteína spike compartilha 14 pentapeptídeos com 9 autoantígenos endócrinos, metade deles relacionados à AITD (TPO, TSHR, Tg), além de autoantígenos de diabetes tipo 1, Addison e prolactina. Todos os pentapeptídeos estão em epítomos imunorreativos, sugerindo que a mímica molecular pode ser um pré-requisito para autoimunidade endócrina pós-covid-19. Os autores destacam que o compartilhamento de peptídeos não é prova de causalidade, mas indica risco potencial que exige confirmação experimental e pode orientar o desenho de vacinas mais seguras.
Patel et al. (2023)	Thyroid function abnormalities and outcomes in hospitalized patients with COVID-19 infection: a cross-sectional study	Hormone and Metabolic Research	Estudo transversal com 271 pacientes hospitalizados, avaliando FT3, FT4, TSH, anti-TPO e anti-Tg antes do uso de esteroides/heparina; análise por gravidade e desfecho (alta vs. óbito).	Anormalidades de TFT ocorreram em 37% dos pacientes, predominando low T3/SES, especialmente em casos graves. Low FT3 e FT3/FT4 reduzido se associaram à maior gravidade, e low FT3 foi preditor independente de mortalidade. Autoanticorpos estiveram presentes em ~21%, sem relação com gravidade ou desfecho.

### Quadro 1 – Pesquisas que investigam a relação entre SARS-CoV-2 e a função tireoidiana

(continuação)

Autores/ano	Título	Revista	Método	Resultado/Conclusão
Clarke, S. A. et al. (2021)	Normal Adrenal and Thyroid Function in Patients Who Survive COVID-19 Infection	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	Estudo prospectivo com 70 adultos ≥3 meses após covid-19. Função adrenal avaliada pelo Short Synacthen Test; função tireoidiana por TSH, FT4 e FT3. Pacientes com e sem fadiga foram comparados.	Funções adrenal e tireoidiana estavam normais em todos os participantes, exceto naqueles com doença prévia. Não houve diferença hormonal entre indivíduos com ou sem fadiga. Conclui-se que a covid-19 não causa disfunção adrenal ou tireoidiana tardia, e que a fadiga pós-covid não se relaciona a alterações hormonais.
Ruggeri, R. M.; Giovanella, L.; Campenni, A. (2022)	SARS-CoV-2 vaccine may trigger thyroid autoimmunity: real-life experience and review of the literature	Journal of Endocrinologica l Investigation	Série de três casos de AITD desencadeados ou agravados após vacinação com mRNA (Pfizer/Moderna), acompanhada de revisão da literatura sobre AITDs pós-vacina.	A vacinação contra SARS-CoV-2 pode desencadear ou exacerbar AITDs em indivíduos predispostos. Todos os casos apresentaram relação temporal clara com a vacina e boa resposta ao tratamento. A literatura mostra predominância de Graves pós-vacina. Recomenda-se monitorar função tireoidiana em pessoas com história pessoal/familiar de autoimunidade.
Rotondi, M. et al. (2021)	Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis	Journal of Endocrinologica l Investigation	Estudo experimental <i>ex vivo</i> com 15 amostras de tireoide de pacientes submetidos à tireoidectomia e duas culturas primárias de tireócitos.	O ACE-2 mRNA foi detectado de forma abundante e homogênea em todos os tecidos e culturas de tireócitos, indicando que as células foliculares expressam o receptor de entrada do SARS-CoV-2. Isso sugere que a tireoide pode ser vulnerável à infecção viral, oferecendo base molecular para casos de tireoidite subaguda relacionados à covid-19.

**Quadro 1 – Pesquisas que investigam a relação entre SARS-CoV-2 e a função tireoidiana**

(continuação)

<b>Autores/ano</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Método</b>	<b>Resultado/Conclusão</b>
Poma, A. M. et al. (2022)	COVID-19 autopsy cases: detection of virus in endocrine tissues	Journal of Endocrinologica l Investigation	Estudo de autópsias com 50 amostras endócrinas de 29 pacientes que morreram de covid-19.	O vírus foi detectado em 50% dos tecidos endócrinos: 62% no tecido adiposo, 67% nos testículos e 36% na tireoide. A imunohistoquímica confirmou presença do antígeno viral nas células endócrinas. Achados indicam que a infecção direta de órgãos endócrinos é comum em casos graves, sugerindo possível impacto endócrino da covid-19. Apontam também a necessidade de estudos sobre efeitos tardios e sobre casos leves.
Ylli et al. (2021)	Biotin interference in assays for thyroid hormones, thyrotropin and thyroglobulin.	Thyroid	Estudo prospectivo com 13 adultos que receberam 10 mg/dia de biotina por 8 dias.	A ingestão de 10 mg/dia de biotina gerou interferência nas plataformas que usam sistema estreptavidina-biotina, produzindo falso aumento de fT4/TT3 e queda de TSH/Tg. O efeito foi mais evidente 2 horas após a dose e não ocorreu em métodos alternativos como LC-MS/MS ou Abbott Architect. Assim, mesmo doses baixas podem simular hipertireoidismo ou ocultar doença residual, sendo necessária a suspensão da biotina antes dos exames.

**Quadro 1 – Pesquisas que investigam a relação entre SARS-CoV-2 e a função tireoidiana**

(continuação)

<b>Autores/ano</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Método</b>	<b>Resultado/Conclusão</b>
Mendel, C. et al. (1987)	Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	Estudo experimental realizado com amostras de plasma de 10 indivíduos tratados com heparina intravenosa, avaliando T4 livre por diálise de equilíbrio antes e após a administração do fármaco.	O aumento de T4 livre após heparina é, na maioria das vezes, um artefato in vitro causado pela geração de ácidos graxos livres durante a incubação. Quando as lipases são inibidas, o efeito desaparece. Na prática clínica, o T4L permanece normal, e esse artefato pode ter sido interpretado erroneamente como inibidor da ligação do T4 em pacientes graves ou em uso de heparina.
Jaume, J. C. et al. (2009)	Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis	Thyroid	Investigação experimental utilizando três voluntários saudáveis, que receberam doses crescentes de heparina — tanto intravenosa quanto subcutânea — em intervalos semanais.	A heparina pode gerar FFA que elevam artificialmente o T4 livre em métodos de diálise de equilíbrio, efeito que não ocorre in vivo e desaparece com a inibição das lipases. Trata-se de um artefato laboratorial que pode superestimar o T4L em pacientes em uso de heparina.
Duntas, L. H.; Jonklaas, J. (2021)	COVID-19 and thyroid diseases: a bidirectional impact	Journal of the Endocrine Society	Revisão narrativa.	A covid-19 pode desencadear ou agravar disfunções tireoidianas — como tireotoxicose, SAT, recidiva de Graves e NTI — geralmente de forma transitória e mais comum em casos graves. Esses efeitos se relacionam à inflamação sistêmica e à expressão de ACE2 na tireoide. Recomenda-se monitoramento, sobretudo em indivíduos com doença prévia.

### Quadro 1 – Pesquisas que investigam a relação entre SARS-CoV-2 e a função tireoidiana

(conclusão)

<b>Autores/ano</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Método</b>	<b>Resultado/Conclusão</b>
Vojdani, A.; Vojdani, E.; Kharrazian, D. (2021)	Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: implications for autoimmune diseases	Frontiers in Immunology	Estudo experimental por ELISA utilizando anticorpos monoclonais humanos e policlonais de coelho contra proteínas do SARS-CoV-2 (spike, nucleoproteína, envelope e membrana), testados contra 55 antígenos de tecidos humanos.	Identificada ampla reatividade cruzada entre anticorpos anti-SARS-CoV-2 e 28 antígenos teciduais, incluindo barreira intestinal, tecido neural, tireoide (TPO), músculo e mitocôndria (M2). O estudo sugere que o mimetismo molecular pode contribuir para manifestações multissistêmicas da covid-19 e para o risco de autoimunidade, especialmente em indivíduos suscetíveis.

Fonte: elaboração própria

## 5 DISCUSSÃO

Os estudos analisados apontam uma relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e disfunções tireoidianas autoimunes, em especial a tireoidite subaguda e a Doença de Graves.<sup>2; 13; 15</sup> O vírus parece exercer seus efeitos por mecanismos diretos e indiretos.

Nos mecanismos diretos, destacam-se a expressão do receptor ACE-2 e da protease TMPRSS2 nas células foliculares tireoidianas, permitindo a entrada do vírus e a lesão celular local.<sup>9; 11; 14</sup> Essa invasão resulta em dano citotóxico e liberação de antígenos tireoidianos, que ativam linfócitos T autorreativos e a subsequente produção de autoanticorpos.<sup>2; 5</sup>

Já os mecanismos indiretos envolvem a tempestade de citocinas, especialmente o aumento de IL-6 e TNF- $\alpha$ , que promovem inflamação sistêmica e desequilíbrio da imunorregulação.<sup>3; 8</sup> Essa resposta exacerbada, conhecida por contribuir para complicações graves da covid-19, também interfere na função

endócrina, podendo causar tanto hipotireoidismo transitório quanto tireotoxicose autoimune persistente.<sup>8; 15-16</sup>

Além disso, os achados dos estudos apontam que o SARS-CoV-2 apresenta epítomos com mimetismo molecular semelhantes à tireoglobulina (Tg) e à peroxidase tireoidiana (TPO), o que pode induzir uma resposta cruzada de autoanticorpos (10). Esse mecanismo explica a elevação dos níveis de anti-TPO e anti-Tg observada em pacientes pós-covid-19.<sup>2; 9</sup>

## 5.1 Pontos de concordância

Rossini et al. e Ziaka e Exadaktylos concordaram quanto à relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e o surgimento de distúrbios da função tireoidiana, especialmente em casos de doenças autoimunes da tireoide. Segundo esses autores, a covid-19 tem sido associada a episódios de tireoidite subaguda, tireotoxicose e aumento nos níveis de anticorpos antitireoidianos, como TPOAb e TgAb.<sup>13; 15</sup>

Outros autores relataram que a tempestade de citocinas observada em casos graves de covid-19 pode influenciar a inflamação autoimune da tireoide, agravando ou desencadeando distúrbios como a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto.<sup>5; 16-17</sup>

Estudo conduzido por Fallahi et al., em 2023, sugeriu que o SARS-CoV-2 pode atuar como gatilho para o desenvolvimento de autoimunidade tireoidiana, mesmo em indivíduos sem histórico prévio de doenças da tireoide. Além disso, pacientes recuperados da covid-19 apresentaram aumento significativo na frequência de autoanticorpos (TPOAb e TgAb), indicando um possível impacto prolongado da infecção sobre a função tireoidiana.<sup>3</sup>

Estudos também demonstram que pacientes com doenças tireoidianas autoimunes previamente diagnosticadas, como tireoidite de Hashimoto ou doença de Graves, podem apresentar piora dos sintomas após terem contraído covid-19 e, em alguns casos, até mesmo progredir de uma condição para outra. Por exemplo, foram documentados casos de pacientes com Hashimoto que desenvolveram sintomas de Graves após a infecção, sugerindo que a resposta imune exacerbada pelo vírus pode

alterar o curso dessas doenças.<sup>16</sup> Em pacientes previamente assintomáticos, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode induzir tireoidite subaguda, um quadro inflamatório da tireoide caracterizado por dor cervical e disfunções hormonais.<sup>16</sup>

Além dos impactos na tireoide, a covid-19 tem sido associada a outras doenças autoimunes, como síndrome antifosfolípídica, trombocitopenia autoimune e síndrome de Guillain-Barré. Essa relação reforça a hipótese de que o vírus pode desencadear uma ativação exacerbada do sistema imunológico, levando a respostas autoimunes em diferentes órgãos, incluindo a glândula tireoide.<sup>3</sup>

Em estudos recentes, pesquisadores analisaram o impacto da covid-19 leve a moderada na função tireoidiana, observando tireoidite durante a infecção e persistência das alterações após a recuperação, mesmo em indivíduos previamente hígidos. Foram avaliados TSH, T4 livre e anticorpos antitireoidianos em 113 pacientes (idade média de 43 anos; 31% homens) dois meses após a infecção, com novo acompanhamento dos hormônios um mês depois.

Os resultados mostraram que 61,1% apresentavam disfunção tireoidiana no segundo mês pós-infecção: 78,3% tinham hipotireoidismo subclínico, 13% hipertireoidismo subclínico e 8,7% hipotireoidismo franco. A presença de TgAb, a necessidade de levotiroxina e a maior probabilidade de disfunção foram significativamente associadas a quadros moderados de covid-19 (OR 5,33; IC 95%: 1,70–16,69;  $p = 0,002$ ). No acompanhamento, 28,3% mantiveram hipotireoidismo subclínico. Houve ainda redução significativa dos níveis de TSH entre o segundo e o terceiro mês ( $p = 0,001$ ), embora esse padrão não tenha sido observado entre pacientes com hipotireoidismo subclínico nem entre aqueles sem reposição hormonal.

Os autores concluíram que a covid-19 pode gerar comprometimento prolongado da função tireoidiana, justificando a realização de testes hormonais no seguimento de pacientes após a infecção.<sup>18</sup>

Adicionalmente, estudos quantificaram a magnitude dessas alterações na fase aguda da infecção. Meta-análises apontaram que, entre pacientes com covid-19, predominou a síndrome do eutireoideo doente (NTIS), seguida por tireotoxicose, enquanto o hipotireoidismo franco foi menos frequente. Estimativas agrupadas sugerem NTIS em aproximadamente 26% dos casos e tireotoxicose em cerca de 10%, reforçando que a disfunção tireoidiana é relativamente comum durante a infecção.<sup>19</sup>

Do mesmo modo, a gravidade da covid-19 parece modular o perfil hormonal. Em síntese, níveis reduzidos de T3 livre — e, em menor grau, de TSH — associaram-se a pior prognóstico/mortalidade e a maiores marcadores inflamatórios, caracterizando a NTIS como um marcador prognóstico, sem que haja evidências de benefício da reposição hormonal rotineira na fase crítica.<sup>14</sup>

Quanto à evolução temporal, os achados indicam que, na maioria dos casos, ocorre reversão espontânea das alterações. Em coortes de sobreviventes da covid-19, a função tireoidiana costuma normalizar entre três e seis meses, com retorno ao eutireoidismo e sem evidências de disfunção permanente para a maior parte dos pacientes. Esses dados sustentam a adoção de monitorização seriada, em vez de intervenções imediatas.<sup>7</sup>

A tireoidite subaguda (de Quervain) consolidou-se como a manifestação pós-infecciosa mais frequente associada à covid-19. Revisões sistemáticas descrevem o quadro típico, ou seja, fase dolorosa e tireotóxica seguida de hipotireoidismo transitório, sendo que apenas uma pequena parcela evolui para hipotireoidismo duradouro. Por isso, recomenda-se acompanhamento clínico e laboratorial por alguns meses.

Do ponto de vista mecanístico, a evidência aponta para um modelo multifatorial, que combina dano direto e efeitos indiretos da resposta imune. Estudos *in vitro* mostram expressão de ACE2 em tireócitos, sugerindo susceptibilidade ao SARS-CoV-2, embora análises histológicas nem sempre detectem ACE2/TMPRSS2 nas células foliculares. Em autópsias, componentes virais foram identificados na tireoide, além de ativação de vias de interferon, indicando que a lesão direta pode coexistir com disfunção mediada por citocinas/NTIS, variando conforme a gravidade da doença sistêmica.<sup>5; 7; 20–21</sup>

Por fim, ressalta-se a necessidade de rigor metodológico na interpretação laboratorial no pós-covid. Interferências analíticas, relativamente frequentes nessa população, podem simular disfunção tireoidiana: (i) a biotina (presente em suplementos) pode gerar TSH falsamente baixo e T3/T4 falsamente elevados em imunoensaios; (ii) a heparina, comum durante a internação, pode elevar erroneamente o T4 livre devido à liberação de ácidos graxos livres. Na prática, recomenda-se

suspender a biotina previamente à coleta e ter cautela ao interpretar o T4 livre em usuários recentes de heparina, preferindo-se a mensuração após sua suspensão.<sup>22-24</sup>

À luz do exposto, e avançando para a identificação dos grupos mais acometidos, observa-se que os fenótipos autoimunes (Hashimoto/Graves) e a tireoidite subaguda (TSA) no contexto da covid-19 tendem a ocorrer com maior frequência em mulheres e, em geral, em adultos jovens ou de meia-idade, padrão que reproduz o comportamento já conhecido fora do cenário pandêmico.<sup>3-4; 7; 13; 15; 22</sup>

Ainda nessa direção, há consenso de que a base de evidências disponível é majoritariamente composta por estudos com adultos, enquanto os dados pediátricos são escassos e heterogêneos. Assim, estimativas robustas de incidência em crianças e adolescentes permanecem limitadas, recomendando-se cautela interpretativa fora da população adulta.<sup>1; 12; 17</sup>

## **5.2 Pontos de discordância**

Foram relatadas divergências em relação a alguns tópicos, sendo o principal deles o mecanismo exato pelo qual o SARS-CoV-2 impacta a tireoide. Alguns autores indicaram que a infecção direta das células foliculares tireoidianas, facilitada pela ACE2, seria a principal responsável pela inflamação e pela disfunção da glândula.<sup>13;</sup><sup>16</sup> Em contrapartida, outros autores sugeriram que as lesões tireoidianas resultam mais frequentemente de uma resposta imune sistêmica exacerbada, como a tempestade de citocinas, do que de um efeito citopático viral direto.<sup>15</sup> Essa ideia foi reforçada pela escassez de evidências de material viral nas células da tireoide em autópsias de indivíduos que faleceram devido à covid-19.<sup>17</sup> Assim, permanece em debate se o comprometimento tireoidiano decorre predominantemente da invasão viral ou de reações inflamatórias secundárias.

Outro ponto sem consenso diz respeito à predisposição genética. Alguns autores destacam a influência dos haplótipos HLA-B\*35, HLA-B\*18:01 e HLA-C\*04:01 na patogênese da tireoidite subaguda, sugerindo que a doença ocorreria preferencialmente em indivíduos geneticamente predispostos.<sup>7</sup> Em contrapartida, revisões mais amplas sobre tireoide e covid-19 não consideram a genética como fator

central no desenvolvimento das doenças tireoidianas associadas ao SARS-CoV-2, enfatizando sobretudo mecanismos inflamatórios e imunológicos.<sup>28</sup>

Além disso, houve discordância quanto aos mecanismos de entrada do SARS-CoV-2 na célula tireoidiana. Alguns autores propuseram que a integrina  $\alpha\beta 3$  poderia atuar como via alternativa ou correceptora para a internalização viral.<sup>8</sup> enquanto outros se concentram exclusivamente na expressão dos receptores ACE2 e TMPRSS2 no tecido tireoidiano como principais mediadores da entrada viral.<sup>28</sup>

Por fim, no que se refere à hipótese do mimetismo molecular, um estudo sugeriu que anticorpos contra o SARS-CoV-2 podem reagir com a TPO, contribuindo para doenças autoimunes da tireoide em indivíduos suscetíveis.<sup>29</sup> Entretanto, outro artigo de revisão abrangente sobre tireoide e covid-19 não mencionou explicitamente esse mecanismo entre as principais hipóteses patogênicas discutidas.<sup>28</sup>

Finalmente, no que diz respeito ao tratamento, um estudo destacou a necessidade de ajustes na dosagem de levotiroxina, seguindo as diretrizes convencionais para doenças tireoidianas induzidas pela covid-19, enquanto o outro não abordou o manejo clínico dessas condições.<sup>13; 16</sup>

À luz da literatura, persiste um dissenso quanto ao peso relativo de cada via. De um lado, trabalhos que demonstraram expressão de ACE2/TMPRSS2 em tecido tireoidiano e detecção de material viral em autópsias sustentam a possibilidade de injúria direta aos tireócitos.<sup>9-10; 14; 23</sup> De outro, revisões centradas na tempestade de citocinas e em eixos inflamatórios sistêmicos apontam que a disfunção tireoidiana pode decorrer predominantemente de mecanismos imunomediados, sem necessidade de replicação intraglandular como evento principal.<sup>1; 8; 12; 17</sup> Em síntese, os achados são heterogêneos e provavelmente dependentes do contexto — gravidade da covid-19, momento da coleta e técnica histopatológica —, o que explica as conclusões distintas entre os estudos.<sup>1; 8; 12; 17</sup>

Também não houve consenso quanto à extensão do impacto autoimune a médio prazo. Enquanto um estudo prospectivo sugeriu maior prevalência de doença tireoidiana autoimune após a infecção,<sup>13</sup> revisões de amplo escopo descrevem o fenômeno sobretudo como possível e multifatorial, ressaltando a necessidade de controles adequados e de seguimento prolongado.<sup>3; 6; 12; 17</sup> Em contraste, coortes de

sobreviventes relataram normalização da função tireoidiana em parte substancial dos pacientes, o que relativiza a hipótese de disfunção duradoura universal.<sup>21</sup>

Esse descompasso entre a prevalência aumentada<sup>13</sup> e a recuperação funcional em seguimento<sup>21</sup> ajuda a explicar a divergência de conclusões quanto ao verdadeiro “peso” da autoimunidade pós-covid.<sup>3; 6; 12; 13; 17; 21</sup>

Metanálises e estudos observacionais divergiram em proporções e associações. Enquanto análises agrupadas indicaram alta frequência de alterações (incluindo NTIS) durante a infecção,<sup>2; 5</sup> estudos em hospitalizados relacionaram anomalias (por exemplo, FT3 baixo) à gravidade e à mortalidade.<sup>20</sup> Em contrapartida, em populações convalescentes, observou-se recuperação do eixo tireoidiano.<sup>21</sup> Essas diferenças de momento de avaliação (fase aguda versus pós-alta), gravidade e desenho (transversal, prospectivo, meta-analítico) explicam conclusões aparentemente díspares sobre prevalência real e valor prognóstico.<sup>2; 5; 20-21</sup>

Outra fonte de discordância reside na força da evidência para mimetismo molecular. Alguns autores descreveram epítomos compartilhados entre SARS-CoV-2 e autoantígenos, incluindo TPO, como mecanismo plausível para o gatilho autoimune,<sup>19</sup> ao passo que revisões mais amplas não confirmaram uniformemente esse caminho e o citaram apenas como hipótese contributiva dentro de um mosaico de mecanismos.<sup>3; 12; 17</sup> Essa assimetria de ênfase metodológica reflete, em parte, a escassez de estudos funcionais longitudinais.<sup>3; 12; 17; 19</sup>

Ainda que as recomendações práticas tendam a convergir para manejo convencional (AINE em quadros leves; corticoide nos refratários ou mais dolorosos; levotiroxina na fase hipo quando clinicamente indicada), persistiram diferenças em taxas de recorrência e riscos reportados, especialmente ao comparar esquemas iniciais (7; 15). Além disso, enquanto revisões de pós-COVID defenderam acompanhamento individualizado e ajustes conforme a evolução (1; 16), análises da fase aguda alertaram que, na NTIS, a reposição hormonal rotineira não teve benefício comprovado e não é recomendada (2). Essas nuances terapêuticas ajudam a justificar por que protocolos e desfechos variaram entre séries (1; 2; 7; 15; 16).

Por fim, parte das divergências pode ter decorrido de viés analítico. Interferências de biotina (gerando TSH falsamente baixo e T3/T4 falsamente elevados) e de heparina (elevando erroneamente o T4 livre) não foram controladas de

maneira uniforme nas publicações, o que pode ter inflado as estimativas de disfunção em alguns cenários.<sup>25-27</sup> Soma-se a isso a variabilidade entre os ensaios laboratoriais e as diferenças no momento de coleta das amostras, ampliando a heterogeneidade entre os estudos.<sup>1; 2; 12; 25-27</sup>

Por outro lado, quando o desfecho avaliado envolvia alterações hormonais da fase aguda, predominantemente NTIS, as estimativas sobre “quem é mais afetado” também divergiram. Coortes de hospitalizados, que já concentravam homens e idosos pela própria gravidade da covid-19, apresentaram mais anomalias de TSH/T3/T4 do que amostras comunitárias ou convalescentes. Isso levou alguns estudos a relativizarem a ideia de maior incidência feminina quando o critério é disfunção inespecífica da doença crítica (NTIS), e não autoimunidade ou tireoidite subaguda.<sup>2; 5; 20-21</sup> Em síntese, parte da discordância decorre do desfecho escolhido (autoimunidade/TSA *versus* NTIS) e da janela temporal analisada (fase aguda *versus* seguimento).

No eixo da autoimunidade pós-covid-19, a literatura oscilou entre relatos de aumento de prevalência<sup>13</sup> e evidências de normalização da função tireoidiana no seguimento de sobreviventes<sup>21</sup>. Diante disso, permanece em aberto se a maior incidência observada concentra-se principalmente em indivíduos com doença tireoidiana prévia — por exacerbação — ou se há, de fato, um contingente relevante de casos novos, situação em que o perfil basal da amostra e o tempo de acompanhamento podem influenciar significativamente a percepção de “quem aparece mais”.<sup>3; 11; 13; 16; 17; 21</sup>

## 6 CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa aponta uma associação consistente entre a infecção por SARS-CoV-2 e alterações tireoidianas com componente autoimune, com destaque para tireoidite subaguda, tireotoxicose e elevação de autoanticorpos. A fisiopatologia é multifatorial, combinando vias de injúria direta ao tireócito e mecanismos imunoinflamatórios sistêmicos que podem romper a tolerância imunológica e precipitar ou agravar autoimunidade em indivíduos suscetíveis.

Quanto à população mais acometida, os fenótipos autoimunes/TSA mantêm predomínio em mulheres, sobretudo adultas de meia-idade, enquanto alterações funcionais inespecíficas da fase aguda — frequentemente compatíveis com a síndrome do eutireoidiano doente — concentram-se em hospitalizados e acompanham a gravidade da infecção. No seguimento, é comum a tendência à normalização da função tireoidiana em semanas a meses, embora subgrupos possam evoluir com disfunção persistente, o que justifica acompanhamento clínico-laboratorial.

No diagnóstico, recomenda-se abordagem guiada pelo quadro clínico: TSH e T4 livre em sintomáticos ou convalescentes com suspeita de acometimento; autoanticorpos quando houver indício de autoimunidade; e ultrassonografia conforme a necessidade. É essencial considerar interferências analíticas relevantes nesse contexto (por exemplo, biotina e heparina), a fim de evitar interpretações equivocadas.

Quanto ao manejo, permanece válida a estratégia convencional e individualizada: AINE para TSA leve, corticosteroide nos casos com dor intensa ou refratariedade e levotiroxina na fase hipotireoidiana quando clinicamente indicada; na síndrome do eutireoidiano doente, não há indicação de reposição hormonal rotineira.

Reconhecem-se a heterogeneidade dos estudos (desenhos, janelas temporais e critérios diagnósticos) e possíveis vieses analíticos como fatores que explicam variações nas estimativas e conclusões. Ainda assim, o conjunto das evidências respalda vigilância clínica, diagnóstico criterioso e manejo individualizado, com monitorização no médio prazo para ajustar condutas e identificar casos persistentes.

## REFERÊNCIAS

1. Çabuk SA, Cevher AZ, Küçükardalı Y. Thyroid function during and after COVID-19 infection: a Review. *touchREV Endocrinol*. 2022 Jun;18(1):58-62. doi: 10.17925/EE.2022.18.1.58.
2. Darvishi M, Nazer MR, Shahali H, Nouri M. Association of thyroid dysfunction and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol*. 2022 Oct;13:947594. doi: 10.3389/fendo.2022.947594.

3. Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Patrizio A, Balestri E, et al. Thyroid Autoimmunity and SARS-CoV-2 Infection. *J. Clin. Med.* 2023 Oct.;12(19):6365. doi: 10.3390/jcm12196365.
4. De Vincentis S, Loiacono S, Zanni E, Sueri R, Monzani ML, Santi D, et al. (2024). Subacute thyroiditis in the SARS-CoV-2 era: a multicentre prospective study. *Eur Thyroid J.* 2024 Jun;13(3):e240083. doi: 10.1530/ETJ-24-0083.
5. Ashrafi S, Hatami H, Bidhendi-Yarandi R, Panahi MH. The prevalence of thyroid disorders in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2024 Jan;24(1):5. doi: 10.1186/s12902-023-01534-9.
6. Vargas-Uricoechea H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells.* 2023 Mar;12(6):918. doi: 10.3390/cells12060918.
7. Meftah E, Rahmati R, Zari Meidani F, Khodadadi S, Chitzan-Zadeh K, Esfahanian F, et al. Subacute thyroiditis following COVID-19: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr;14:1126637. doi: 10.3389/fendo.2023.1126637.
8. Attiq A, Afzal S, Wahab HA, Ahmad W, Kandeel M, Almofti YA, et al. Cytokine storm-induced thyroid dysfunction in COVID-19: insights into pathogenesis and therapeutic approaches. *Drug Des Devel Ther.* 2024;18:4215-4240. doi: 10.2147/DDDT.S475005
9. Macedo S, Pestana A, Santos L, Neves C, Guimarães S, Duarte-Neto A, et al. Detection of SARS-CoV-2 infection in thyroid follicular cells from a COVID-19 autopsy series. *Eur Thyroid J.* 2022 Jul;11(4):e220074. doi: 10.1530/ETJ-22-0074.
10. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020 Mar;367(6485):1444-1448. doi: 10.1126/science.abb2762.
11. Edwards K, Hussain I. Two Cases of Severe Autoimmune Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021 Jan;9:23247096211056497. doi: 10.1177/23247096211056497.
12. Gorini F, Vassalle C. A literature review on SARS-CoV-2 and other viruses in thyroid disorders: environmental triggers or no-guilty bystanders? *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Jan 29;20(3):2389. doi: 10.3390/ijerph20032389.
13. Rossini A, Cassibba S, Perticone F, Benatti SV, Venturelli S, Carioli G, et al. Increased prevalence of autoimmune thyroid disease after COVID-19: a single-center, prospective study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Mar;14:1126683. doi: 10.3389/fendo.2023.1126683.

14. Park GC, Lee HW, Kim JM, Han JM, Kim HI, Shin SC, et al. ACE2 and TMPRSS2 immunolocalization and COVID-19-related thyroid disorder. *Biology (Basel)*. 2022 Apr;11(5):697. doi: 10.3390/biology11050697.
15. Ziaka M, Exadaktylos A. Insights into SARS-CoV-2-associated subacute thyroiditis: from infection to vaccine. *Virology*. 2023 Jun;20(1):132. doi: 10.1186/s12985-023-02103-1.
16. Du SN, Chen JW, Li W, Wang MC, Mao YS. Development of autoimmune thyroid disease after COVID-19 infection: case report. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Feb;11:1303855. doi: 10.3389/fmed.2024.1303855.
17. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Dec;22(4):803-815. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z.
18. Parihar A, Malviya S, Khan R, Kaushik A, Mostafavi E. COVID-19 associated thyroid dysfunction and other comorbidities and its management using phytochemical-based therapeutics: a natural way. *Biosci Rep*. 2023 Jul;43(7):BSR20230293. doi: 10.1042/BSR20230293.
19. Churilov LP, Normatov MG, Utekhin VJ. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and human endocrinocytes: a prerequisite of post-COVID-19 endocrine autoimmunity? *Pathophysiology*. 2022 Aug;29(3):486-494. doi: 10.3390/pathophysiology29030039.
20. Patel D, Naik D, Kamalanathan S, Tamilarasu K, Sahoo J, Roy A, et al. Thyroid function abnormalities and outcomes in hospitalized patients with COVID-19 infection: a cross-sectional study. *Horm Metab Res*. 2023 Mar;55(3):169-175. doi: 10.1055/a-2014-4634.
21. Clarke SA, Phylactou M, Patel B, Mills EG, Muzi B, Izzi-Engbeaya C, et al. Normal adrenal and thyroid function in patients who survive COVID-19 infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jul;106(8):2208-2220. doi: 10.1210/clinem/dgab349.
22. Ruggeri RM, Giovanella L, Campenni A. SARS-CoV-2 vaccine may trigger thyroid autoimmunity: real-life experience and review of the literature. *J Endocrinol Invest*. 2022 Dec;45(12):2283-2289. doi: 10.1007/s40618-022-01863-x.
23. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, Ngnitejeu ST, et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):1085-1090. doi: 10.1007/s40618-020-01436-w.
24. Poma AM, Bonuccelli D, Giannini R, Macerola E, Vignali P, Ugolini C, et al. COVID-19 autopsy cases: detection of virus in endocrine tissues. *J Endocrinol Invest*. 2022 Jan;45(1):209-214. doi: 10.1007/s40618-021-01628-y.

25. Ylli D, Soldin SJ, Stolze B, Wei B, Nigussie G, Nguyen H, et al. Biotin interference in assays for thyroid hormones, thyrotropin and thyroglobulin. *Thyroid*. 2021 Aug;31(8):1160-1170. doi: 10.1089/thy.2020.0866.
26. Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR. Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Dec;65(6):1259-64. doi: 10.1210/jcem-65-6-1259.
27. Jaume JC, Mendel CM, Frost PH, Greenspan FS, Laughton CW. Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid*. 1996 Apr;6(2):79-83. doi: 10.1089/thy.1996.6.79.
28. Duntas LH, Jonklaas J. COVID-19 and thyroid diseases: a bidirectional impact. *J Endocr Soc*. 2021 Apr;5(8):bvab076. doi: 10.1210/jendso/bvab076.
29. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: implications for autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2021 Jan;11:617089. doi: 10.3389/fimmu.2020.617089.