

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

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

Declaro que o trabalho intitulado: Tireoidite Subaguda Pós Vacinação Com Pfizer/Biontech mRNA: Relato de Caso e Revisão da Literatura, realizado pelo aluno Luca Atroch Barbuti está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Profa. Me. Isabel Christina de Oliveira Vieira Torquato

---

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

**Luca Atroch Barbuti**

**TIREOIDITE SUBAGUDA PÓS VACINAÇÃO COM  
PFIZER/BIONTECH mRNA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA  
LITERATURA**

**São Paulo**  
**2024**

**Luca Atroch Barbuti**

**TIREOIDITE SUBAGUDA PÓS VACINAÇÃO COM  
PFIZER/BIONTECH mRNA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA  
LITARATURA**

**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. Me. Isabel Christina de Oliveira Vieira  
Torquato**

**São Paulo**

**2024**

**Luca Atroch Barbuti**

**TIREOIDITE SUBAGUDA PÓS VACINAÇÃO COM  
PFIZER/BIONTECH mRNA: RELATO DE CASO E REVISÃO 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**

**Orientador: Profa. Dra. Isabel Christina de Oliveira Vieira Torquato**

São Paulo 12, de Dezembro de 2024

**Banca Examinadora**

.....

Profa. Me. Isabel Christina de Oliveira Vieira Torquato  
Orientadora

.....

Prof. Dr. Jonas Moraes Filho  
Avaliador

.....

Prof. Dra. Maria Inês Nunes  
Avaliadora

**Conceito Final**

\_\_\_\_\_

Luca Atroch Barbuti. *Tireoidite Subaguda Pós Vacinação Com Pfizer/Biontech mRNA: Relato de Caso e Revisão da Literatura*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

## Resumo

**Introdução:** A Tireoidite Subaguda (TSA) é uma doença inflamatória autolimitada e na maioria das vezes, se manifesta em forma de dor na região da tireoide e em forma de tireotoxicose por conta da destruição do tecido folicular tireoidiano e liberação de seus hormônios na circulação. Está relacionada a infecções virais (Epstein-Baar, Citomegalovírus entre outros), e recentemente, vem sendo relatada após a vacina contra o vírus SARS-CoV-2, causador da pandemia da Covid-19. **Métodos:** Utilizamos a base de dados pubmed e nos embasamos nos artigos referentes aos temas tireoidite após vacina contra SARS-Cov-2 e vacinas baseadas em mRNA, publicados entre 2008 e 2024. **Resultado/Discussão:** Apresentamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 35 anos, lactante, sem antecedentes patológicos prévios ou doenças na tireoide, que 30 dias após receber a vacina da Pfizer/Biontech mRNA, desenvolveu sintomas de dor e edema em face anterior do pescoço e febre no fim da tarde cerca de 15 dias depois, associado a sonolência e cansaço. Exames laboratoriais e ultrassom da tireoide mostraram TSH suprimido, elevação dos hormônios tireoidianos, anticorpos anti tireoidianos ausentes e aumento difuso da tireoide com áreas de textura heterogêneas, respectivamente, compatível com quadro de tireoidite subaguda. **Conclusão:** A vacina da Pfizer/Biontech mRNA parece estar relacionada ao desenvolvimento da tireoidite subaguda no caso referido acima, assim como relatado por outros autores, devendo os profissionais da área de saúde ficarem atentos à possibilidade da ocorrência, principalmente em lactantes.

**Palavras-chave:** tireoidite subaguda, vacina contra covid-19 da Pfizer-BioNtech, aleitamento materno, covid-19, SARS-CoV-2.

## ABSTRACT

**Introduction:** Subacute Thyroiditis (SAT) is a self-limited inflammatory disease and most of the time, it manifests itself in the form of pain in the thyroid region and in the form of thyrotoxicosis due to the destruction of thyroid follicular tissue and the release of its hormones into the circulation. It is related to viral infections (Epstein-Baar, Cytomegalovirus, among others), and has recently been reported after the vaccine against the SARS-CoV-2 virus, which causes the Covid-19 pandemic. **Methods:** We used the pubmed database and based ourselves on articles relating to the topics of thyroiditis after the SARS-Cov-2 vaccine and mRNA-based vaccines, published between 2008 and 2024. **Results/Discussion:** We present the case of a female patient , 35 years old, breastfeeding, with no previous pathological history or thyroid disease, who, 30 days after receiving the Pfizer/Biontech mRNA vaccine, developed symptoms of pain and edema in the anterior aspect of the neck and fever in the late afternoon approximately 15 days later , associated with drowsiness and tiredness. Laboratory tests and thyroid ultrasound showed suppressed TSH, elevated thyroid hormones, absent anti-thyroid antibodies and diffuse enlargement of the thyroid with areas of heterogeneous texture, respectively, compatible with subacute thyroiditis. **Conclusion:** The Pfizer/Biontech mRNA vaccine appears to be related to the development of subacute thyroiditis in the case mentioned above, as reported by other authors, and health professionals should be aware of the possibility of this occurrence, especially in breastfeeding women.

**Keywords:** thyroiditis, subacute, BNT 162 vaccine, breast feeding, covid-19, SARS-Cov-2.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2 MÉTODOS.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 DESENHO DO ESTUDO.....</b>	<b>9</b>
<b>2.2 APROVAÇÃO ÉTICA.....</b>	<b>9</b>
<b>2.3 APRESENTAÇÃO DO CASO.....</b>	<b>9</b>
<b>2.4 METODOLOGIA DA ANÁLISE.....</b>	<b>9</b>
<b>3 RESULTADO E DISCUSSÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>3.1 RELATO DO CASO.....</b>	<b>10</b>
<b>3.2 DISCUSSÃO E REVISÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>4 CONCLUSÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>20</b>

## 1 Introdução

A Tireoidite Subaguda (TSA) é uma doença inflamatória autolimitada e na maioria das vezes, se manifesta sob a forma de dor na região da tireoide e sintomas de tireotoxicose por conta da destruição do tecido folicular tireoidiano e liberação dos seus hormônios na circulação. Outros sintomas como perda de peso, tremores, palpitação e sudorese excessiva também podem aparecer.

<sup>1</sup>

A TSA é geralmente iniciada após um episódio de infecção viral do trato respiratório superior em indivíduos geneticamente predispostos, entretanto, existem casos comprovados de TSA sendo diagnosticada após uso de vacinas contra o vírus da Influenza, HPV, hepatite B e também, recentemente, em pacientes que receberam imunizantes contra o vírus SARS-CoV-2 como a Corona Vac e Pfizer/BioNTech mRNA. <sup>2</sup>

De acordo com a literatura a TSA ocorre aproximadamente 6 semanas após o uso da vacina contra o SARS-COV-2, geralmente após a segunda ou de doses subsequentes, sendo resolvida em média em 4 semanas, podendo ter como mais suscetível o período de amamentação. <sup>3-5</sup>

Neste relato, apresentamos o caso de uma paciente feminina, 35 anos, que estava no décimo primeiro mês pós-parto e amamentando, quando recebeu a dose da vacina da Pfizer/BioNtech mRNA.

## **2 Métodos**

### **2.1 Desenho do Estudo**

O estudo contempla um relato de caso de tireoidite subaguda pós vacinação com Pfizer/BionTech mRNA, oriundo de clínica privada em 2022. Uma revisão narrativa da literatura sobre tireoidite subaguda após vacinação e sobre as vacinas com base de mRNA.

### **2.2 Aprovação Comitê de Ética**

Este estudo foi aprovado pelo CEP UNISA sob nº5.572.797

### **2.3 Apresentação do Caso**

Paciente do sexo feminino, 35 anos, lactante, sem antecedentes patológicos prévios ou doenças na tireoide, que 30 dias após receber a vacina da Pfizer/Biontech mRNA, desenvolveu sintomas de dor e edema em face anterior do pescoço e febre no fim da tarde cerca de 15 dias depois, associado a sonolência e cansaço. Exames laboratoriais e ultrassom da tireoide mostraram TSH suprimido, elevação dos hormônios tireoidianos, anticorpos anti tireoidianos ausentes e aumento difuso da tireoide com áreas de textura heterogêneas, respectivamente, compatível com quadro de tireoidite subaguda.

### **2.4 Metodologia da Análise**

Utilizamos a base de dados pubmed e nos embasamos nos artigos referentes aos temas tireoidite após vacina contra SARS-Cov-2 e vacinas baseadas em mRNA, publicados entre 2008 e 2024. Utilizamos palavras chave como: tireoidite subaguda, vacina contra covid-19 da Pfizer-BioNtech, aleitamento materno, covid-19, SARS-CoV-2, *mRNA vaccines*.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Relato de Caso

Paciente procurou atendimento médico (fevereiro de 2022) referindo dor e edema na face anterior do pescoço há um mês, febre ao final da tarde há 15 dias, além de muito sono e astenia. Paciente lactante, atualmente duas vezes ao dia (parto fevereiro de 2021). Paciente era previamente hígida, negava ter tido infecção pelo Sars-Cov-2 anteriormente ou qualquer outra patologia recente. Referia ter sido imunizada contra Sars-Cov-2 com Corona Vac (Junho de 2021) e Pfizer/BioNTech mRNA (dezembro de 2021), um mês antes do aparecimento dos sintomas.

Apresentava ao exame físico PA 110 x70 mmHg, FC 100 bpm e peso de 58,6 Kg. Tireoide encontrava-se palpável, elástica e dolorosa. Possuía reflexo aquileu normal e sinais de *lid lag* e Moebius negativos. Na ocasião foram solicitados, ultrassom da tireoide com doppler colorido, TSH, T4 livre, T3 livre, TRAb (anticorpo anti receptor do TSH), Anti tireoglobulina (Anti TG) e anti peroxidase (anti TPO), Proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS), além de sorologias para mononucleose e citomegalovírus (CMV).

Paciente retornou ao consultório após o resultado dos exames (março de 2022) com piora das dores na face anterior do pescoço, apresentando febre ao longo do dia (38°C), tremores nas mãos e fraqueza de MMII, além de dificuldade para dormir. Ao exame físico apresentava-se com peso de 57,3 Kg (perda de 1,3 Kg), FC 100 bpm e PA 120 x 80 mmHg. Os achados dos exames complementares (imagem e laboratoriais) foram, Ultrassom: tireoide com textura difusamente heterogênea com dimensões aumentadas e vascularização habitual.(Figura 1) Volume de 25,5 cm<sup>3</sup> (6 - 15). Conclusão - Bócio compatível com tireoidite. TSH: < 0.05 UI/mL (0,45 - 4,5), T4 livre: 2,5 ng/dl (0,9 - 1,7), T3 livre: 0,55 ng/dl (0,24 - 0,37), Anti TPO: negativo, Anti TG: negativo, TRAb < 1.0 U/L (<1,5). Sorologias Epstein Baar: IgM negativo, IgG positivo, CMV IgM negativo e IgG positivo. PCR 4,16 mg/dL (≤ 1), VHS 70 mm/h (2 - 36).

Figura 1 - Tireoide globalmente aumentada: volume : 25,5 cm<sup>3</sup> (6-15)



Foi feita a hipótese diagnóstica de tireoidite subaguda e prescrito esquema de tratamento com Prednisolona, conforme: 40 mg por três dias, 30 mg por 30 dias e desmame da dose a seguir, 20 mg por dois dias, 10 mg por dois dias, 5 mg por dois dias, 5 mg em dias alternados e finalmente a suspensão do medicamento. Ademais, a paciente foi orientada a colher novos exames após o final do tratamento: TSH, T3 livre e T4 livre e novo ultrassom da tireoide.

Paciente retornou (junho de 2022), referindo desaparecimento total dos sintomas e portando o resultado dos exames laboratoriais e de imagem, feitos 15 dias após a interrupção do tratamento. Os resultados foram: TSH = 1,2 UI/mL; T4 livre = 0,9 ng/dL; T3 livre = 0,27 ng/dL; Ultrassom: tireoide com áreas hipocóicas esparsas, com volume tireoidiano global =12,7 cm<sup>3</sup> (6-15).(Figura 2)

Figura 2 - Tireoide com áreas hipoeecóicas esparsas. Volume: 12,7 cm<sup>3</sup> (6-15)



Ressaltamos que a paciente tinha feito avaliação da função tireoidiana com dosagens de TSH e T4 livre que eram normais, 2 meses antes de receber a dose da vacina da Pfizer/BioNtech, como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1 - exames laboratoriais da paciente, feitos antes da vacina, no início do quadro clínico e após tratamento

Exames	Datas			Valores de Referência
	out/21	fev/22	mai/22	
Leucócitos	4150/mm <sup>3</sup>	7520/mm <sup>3</sup>	5400/mm <sup>3</sup>	3.500 a 10.500/mm <sup>3</sup>
VHS	-	70 mm/h	5 mm/h	2 - 36 mm/h
TSH	2.3 UI/mL	<0.05 UI/mL	1.2 UI/mL	0,45 - 4,5 UI/mL
T4livre	1.1 ng/dl	2.5 ng/dl	0.9 ng/dl	0,9 - 1,7 ng/dl

### 3.2 Revisão Narrativa da Literatura

A pandemia de Covid-19 decretada pela OMS em março de 2020 gerou uma demanda urgente por tratamento, assim como pelo desenvolvimento de vacina contra o Sars-Cov-2. Atualmente, cerca de 13.6 bilhões de doses, ao redor do mundo, de algum dos tipos de vacina contra a Covid-19 foram administradas.<sup>6</sup>

A infecção pelo Sars-cov-2, sabidamente pode acometer o tecido tireoidiano, devido a expressão de receptores da enzima de conversão de angiotensina 2 (ACE2) e de protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) neste tecido. São nessas enzimas nas quais o Sars-Cov-2 se liga para infectar o tecido tireoidiano<sup>3,7</sup>, levando a casos de tireoidite, hipertireoidismo e hipotireoidismo.

Já existem relatos na literatura de TSA sendo observada após vacinas, como contra o HPV<sup>8,9</sup>, Hepatite B<sup>10</sup> e o vírus da Influenza.<sup>11,12</sup> Um grupo de pesquisadores indianos, por exemplo, relatou o caso de um paciente feminino, 35 anos, apresentando tremores, palpitações perda de peso, sudorese excessiva por duas semanas e dor na base frontal do pescoço que se irradiava para as orelhas. Os exames laboratoriais mostraram um nível de TSH bem abaixo do normal ( $< 0,005 \mu\text{UI/ml}$ ). A paciente não possuía histórico de infecções virais recentes, nem de sintomas gripais, entretanto, afirmava ter feito uso do imunizante contra o vírus da *Influenza* oito semanas antes do início dos sintomas. Após o uso de Atenolol a paciente relatou melhora dos sintomas. Seu quadro clínico evoluiu para um hipertireoidismo subclínico e a paciente relatou ganho de peso e redução dos tremores. A situação clínica da paciente finalmente se normalizou após 23 semanas<sup>13</sup>.

Já, tratando-se mais especificamente de TSA após vacinação contra o SARS-Cov-2, Jafarzadeh *et al* relata em uma revisão sistemática, que essa patologia é a afecção tireoidiana mais comum após a inoculação da vacina, representando mais de 60% dos casos. Dentre os casos de TSA, 63% ocorreram após vacinação com vacinas baseadas em mRNA.<sup>14</sup>

Seguem alguns relatos de caso evidenciando o início de TSA após inoculação de vacinas contra o SARS-Cov-2:

Pipitone *et al* relataram um caso de uma paciente de 49 anos que desenvolveu dor e edema em face anterior do pescoço associado a palpitações, suores noturnos, insônia e febre, 7 dias após receber a primeira dose da (“Comirnaty”—Pfizer). Os exames laboratoriais mostraram uma resposta inflamatória sistêmica com leucocitose e níveis elevados de PCR e VHS, além de alterações compatíveis com hipertireoidismo, com elevação dos hormônios tireoidianos (T3 e T4 livres) e níveis suprimidos do TSH. Apresentava anticorpos anti tireoidianos negativos (anti TPO, anti Tireoglobulina e TRAB). Por fim, foi feito o diagnóstico de tireoidite subaguda e realizado o tratamento com anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais além de beta bloqueadores. Em adição, o mesmo grupo de pesquisadores realizou uma revisão sistemática em fevereiro de 2022, onde foram relatados 10 casos de tireoidite subaguda pós vacina, sendo eles: dois após inoculação de Pfizer, dois após Moderna, quatro após Corona Vac e dois após AstraZeneca. Os sintomas ocorreram de 4 a 21 dias após a inoculação da vacina, sendo acometidos 2 homens e 8 mulheres. Por fim, os pacientes relatados tiveram a normalização de seus respectivos níveis de TSH após 30 dias ou mais <sup>15</sup>.

Em adição, um grupo de pesquisadores coreanos (Min John *et al*) relatou um caso de um paciente de 34 anos que exibia sintomas condizentes com TSA. Os sintomas tiveram início 5 dias após a inoculação da primeira dose de mRNA-1273 (Moderna) e consistiam de: fadiga, cefaleia, fraqueza de MMII, sudorese e perda de peso, além de uma sensação de “caroço” ao engolir. Paciente apresentou-se à uma clínica de infectologia cinco dias após início dos sintomas, após exames foram constatados níveis suprimidos de TSH, níveis elevados de T3 e T4 livre, autoanticorpos tireoidianos negativos, além de uma tireoide difusamente aumentada perante USG, resultados condizentes com um quadro de TSA. Ele foi tratado com anti-inflamatórios esteroidais, obtendo melhora total dos sintomas após 40 dias de tratamento. <sup>16</sup>

Ainda sobre o caso relatado por Min John *et al*, o paciente em questão, ainda sob uso de anti-inflamatórios esteroidais, realizou a inoculação da

segunda dose de mRNA-1273. Nenhum efeito colateral foi reportado pelo paciente.<sup>16</sup>

Além disso, tem sido relatado o aparecimento de reações de autoimunidade e inflamação desencadeada pelos adjuvantes, síndrome ASIA, descrita primeiramente em 2011 por Shoenfeld e Agmon-Levin,<sup>17,18</sup> após o uso de vacinas como da Influenza, Papilomavírus humano e hepatite <sup>19</sup>. Os adjuvantes são determinadas substâncias (como por exemplo, sais de alumínio) adicionadas às vacinas para incrementar as respostas imunes, inata e adquirida, e em pessoas geneticamente susceptíveis, podem desencadear uma ruptura dessa resposta imune com a produção de autoanticorpos e inflamação <sup>18</sup>

No caso relatado por nós, o aparecimento dos sintomas ocorreu um mês após a dose de reforço com a Pfizer, com quadro clínico, laboratorial e de imagem compatível com tireoidite subaguda, inclusive com a ausência dos autoanticorpos anti tireoidianos, como observado anteriormente <sup>15</sup>.

Em outro artigo recente que comparou as diferenças entre as tireoidites subagudas diagnosticadas após as vacinas Corona vac e Pfizer com aquelas não relacionadas às vacinas, os autores encontraram que o intervalo de tempo após aplicação da vacina e sintomas foi de 7 a 90 dias , os níveis de TSH estavam elevados em metade dos pacientes após a resolução do quadro no grupo que teve a tireoidite após vacina e o ultrassom da tireoide mostrava acometimento de ambos os lobos <sup>3</sup>, ao contrário do que se verifica nas tireoidites subagudas clássicas <sup>2011</sup>.

O uso de mRNA como mecanismo gerador de imunidade não é um advento novo na medicina. Entretanto, um grande obstáculo que impedia seu uso num âmbito terapêutico e em vacinas era sua grande propensão inflamatória.<sup>21</sup> A reação inflamatória era majoritariamente causada pela identificação da molécula de mRNA por diversos sensores presentes em unidades subcelulares.

Passado algum tempo, em 2015 Karikó *et al.* foram capazes de demonstrar que, através da substituição da Uridina por derivantes naturais dela (como a pseudouridina [ $\Psi$ ]), a molécula de mRNA era capaz de evitar ou mitigar ativação imunológica inata, gerando muito menos inflamação e facilitando a tradução intracelular do mRNA. <sup>22-24</sup>

Outro grande entrave para a implementação desse tipo de imunizante, era a entrega citoplasmática ineficiente da molécula de mRNA. A solução se apresentou através do uso de nano partículas lipídicas ionizáveis (iLNP).<sup>25-29</sup> Os iLNPs contém, geralmente, quatro componentes, um lipídeo conjugado com polietilenoglicol (PEG) para melhorar a estabilidade coloidal, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina e um amino lipídeo catiônico “ionizável” com um pKa de aproximadamente 6,0 a 6,8.<sup>30-32</sup>

Os iLNP não tem uma estrutura lipossomal, na realidade, são formados por um núcleo denso em elétrons portando a molécula de mRNA negativamente carregada ligada ao lipídeo ionizável. O lipídeo ionizável também é de suma importância para criar uma nanopartícula que possua um pH fisiológico e uma carga neutra de superfície.<sup>33</sup> Após ser captado pela célula, o complexo se torna positivamente carregado por conta do endossoma ácido. Deste modo, facilitando a destruição da membrana endossomal e a liberação da molécula de mRNA no citoplasma.<sup>30,32,34</sup>

Ambas as vacinas atualmente aprovadas contra o Sars-Cov-2, que têm mRNA como sua base imunogênica (Moderna e Pfizer/BioNTech), fazem uso da tecnologia dos iLNPs. Além disso, os lipídios ionizáveis presentes em ambos os imunizantes possuem cadeias de ésteres em suas caudas lipídicas (SM-102 e ALC-0315, respectivamente), selecionados baseados em biodegradabilidade, tolerabilidade e eficiência na entrega de mRNA. <sup>30,32-34</sup>

Uma grande vantagem esboçada pelas vacinas mRNA-iLNP é a baixa necessidade de adjuvantes para que uma resposta imune apropriada e robusta seja alcançada.<sup>33</sup> Entende-se que, esse efeito se deve à ação dos iLNPs e/ou do complexo mRNA-iLNP como geradores de adjuvância e reatividade na vacina. Moléculas de iLNP não ligas a mRNA já foram utilizadas com sucesso

como adjuvantes em vacinas contra o vírus da Hepatite B e da Dengue.<sup>35,36</sup> Já o complexo mRNA-iLNP modificado que codifica luciferase já foi utilizado como adjuvante em vacinas contra o vírus da Influenza contendo proteína HA.<sup>37</sup> Além disso, iLNP não ligados a mRNA, misturados com Influenza HA e com domínio de ligação da proteína S do Sars-Cov-2 se provaram mais eficientes como adjuvantes, produzindo resposta imune muito maior em ratos, quando comparados com adjuvantes AddaVax.<sup>21</sup> Importante ressaltar que o lipídio ionizável é de suma importância no efeito adjuvante do iLNPs, em passo que quando testadas na ausência ele, os mesmos níveis de resposta imunológica não foram mantidos.<sup>21</sup>

Diversos sinais são gerados especificamente pelos iLNPs, como a produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias (Ligante de quimiocina 2 com motivo C-C [CCL2], CCL3, CCL4, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos [GM-CSF], ligante de quimiocina 2 com motivo C-X-C [CXCL2], CXCL10, interleucina [IL] -1 $\beta$ , IL-6, fator de necrose tumoral [TNF] e interferon [IFN]- $\gamma$ ).<sup>21,38-40</sup> As moléculas de mRNA modificado associado a iLNPs, também induzem a formação complexos similares, como quimiocinas (CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL10, CCL3, CCL4) e citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, fator de inibição de leucemia (LIF)).<sup>21</sup> Especula-se que, a produção rápida e em grande quantidade de IL-6, tanto pelos iLNPs sozinhos quanto pelo complexo mRNA-iLNP, seja a principal causa da resposta imune robusta gerada pelos imunizantes contendo estes compostos.<sup>41</sup>

No caso das vacinas contendo mRNA-iLNP, após sua inoculação, o início de produção proteica é rápido e atinge seu pico dentro de 4 – 24 horas.<sup>32,42-44</sup> A resposta imune induzida é composta de uma produção robusta de células Th folicular e de centros germinativos, ambos necessários para uma resposta imunológica duradoura e de alta afinidade.<sup>37,45</sup> Após a análise de drenado linfonodal de humanos imunizados, verificou-se que a resposta de células Thf e de centros germinativos de células B, persiste por 6 meses após a dose de reforço com 30 $\mu$ g de mRNA,<sup>46-48</sup> gerando células B de memória maturadas por afinidade e células plasmáticas de longa vida residentes na medula óssea.<sup>49</sup> Em adição, as vacinas baseadas em mRNA contra o Sars-

Cov-2 especificamente, em humanos, geram a produção de células Th1 e de células TCD8 produtoras de IFN- $\gamma$ , que ficaram detectáveis até 6 meses após a vacina.<sup>50-54</sup>

Entretanto, apesar de serem menos inflamatórias, elas claramente não são imuno silenciosas, evidenciado por uma ativação ainda grande do sistema imunológico inato<sup>33,38,39</sup> também por reações locais e sistêmicas após sua inoculação em humanos<sup>1,4,14,15,55-58</sup>, tendo como um dos principais tecidos afetados o tireoidiano.

Atualmente, acredita-se que a ocorrência de TSA após vacinação contra o SARS-Cov-2 seja imunomediada, entretanto, o exato mecanismo ainda não foi precisamente definido.<sup>57</sup> Uma possível explicação seria autoimunidade causada por proteínas virais. Caso os antígenos virais presentes nas vacinas, apresentem semelhanças moleculares com autoantígenos presentes na tireoide, uma reação autoimune cruzada, pode vir a acontecer.

Por exemplo, a proteína *Spike* (S) do SARS-Cov-2, alvo das vacinas baseadas em mRNA viral, apresenta estrutura molecular similar a da TPO. Portanto, os anticorpos produzidos contra a proteína viral podem gerar uma resposta autoimune, levando a destruição do tecido da tireoide.<sup>59</sup> Além da proteína S, foi demonstrado por uso de *BLAST* que diversas outras proteínas do SARS-Cov-2 dividem similaridades com sequências genéticas ligadas a TPO, como sua nucleoproteína e sua proteína de membrana. Portanto, anticorpos contra essas proteínas também podem ser a causa de autoimunidade em pacientes predispostos.<sup>14</sup>

É importante ressaltar, que apenas a presença de similaridade molecular não gera autoimunidade obrigatoriamente, outros fatores como tempo de inflamação prolongado, lesão tecidual e predisposição genética devem ser levados em consideração.<sup>14</sup>

Em adição, existe a possibilidade de a proteína S viral, se ligar diretamente a células tireoidianas que expressem o antígeno ACE2, levando à

lesão e disfunção do tecido tireoidiano. Esse mecanismo de lesão explicaria o desenvolvimento de TSA em pacientes inoculados com todos os tipos de vacinas, não só aquelas baseadas em mRNA viral. <sup>14</sup>

Devido ao quadro clínico e laboratorial muito sugestivo de tireoidite subaguda, não foi solicitada PAAF (punção por agulha fina) da tireoide para demonstrar o padrão granulomatoso característico da doença, nem foi feita a cintilografia, que demonstraria a baixa captação do marcador, pois a paciente era lactante e a PAAF condenatória é dispensada em casos de tireoidite.

#### 4 Conclusão

O caso clínico relatado da alteração da tireoide em paciente lactante, previamente hígida sem antecedentes de doenças tireoidianas ou outras patologias, que ocorreu 1 mês após a administração da dose de reforço com a vacina da Pfizer/BioNtech, sugere relação entre elas. O caso vem de encontro a outros relatos semelhantes na literatura e serve para ficarmos atentos ao aparecimento de alterações tireoidianas após a vacina contra Sars-Cov-2, principalmente em lactantes.

#### Referências

1. Yorulmaz G, Sahin Tekin M. SARS-CoV-2 vaccine-associated subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 19 de julho de 2022;45(7):1341–7.
2. Jeeyavudeen MS, Patrick AW, Gibb FW, Dover AR. COVID-19 vaccine-associated subacute thyroiditis: an unusual suspect for de Quervain's thyroiditis. *BMJ Case Rep.* novembro de 2021;14(11):e246425.
3. Topaloğlu Ö, Tekin S, Topaloğlu SN, Bayraktaroglu T. Differences in Clinical Aspects Between Subacute Thyroiditis Associated with COVID-19 Vaccines and Classical Subacute Thyroiditis. *Hormone and Metabolic Research.* 1º de junho de 2022;54(06):380–8.
4. İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Postvaccination ASIA Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 18 de agosto de 2021;106(9):2600–5.
5. Stagnaro-Green A. Approach to the Patient with Postpartum Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* fevereiro de 2012;97(2):334–42.
6. World Health Organization. COVID-19 vaccination, World data. <https://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines?n=o>. 2024.

7. Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2: Emerging Role in the Pathogenesis of Various Thyroid Diseases. *J Inflamm Res.* novembro de 2021;Volume 14:6191–221.
8. Pellegrino P, Perrone V, Pozzi M, Carnovale C, Perrotta C, Clementi E, et al. The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. *Immunol Res.* 9 de fevereiro de 2015;61(1–2):90–6.
9. Xie Q, Mu XY, Li SQ. [Subacute Thyroiditis Following HPV Vaccination: A Case Report]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* novembro de 2021;52(6):1047–8.
10. Toft J, Larsen S, Toft H. Subacute thyroiditis after hepatitis B vaccination. *Endocr J.* fevereiro de 1998;45(1):135.
11. Altay FA, Güz G, Altay M. Subacute thyroiditis following seasonal influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2 de abril de 2016;12(4):1033–4.
12. Girgis CM, Russo RR, Benson K. Subacute thyroiditis following the H1N1 vaccine. *J Endocrinol Invest.* 26 de julho de 2010;33(7):506–506.
13. Passah A, Arora S, Damle N, Reddy K, Khandelwal D, Aggarwal S. Occurrence of subacute thyroiditis following influenza vaccination. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(5):713.
14. Jafarzadeh A, Nemati M, Jafarzadeh S, Nozari P, Mortazavi SMJ. Thyroid dysfunction following vaccination with COVID-19 vaccines: a basic review of the preliminary evidence. *J Endocrinol Invest.* 26 de março de 2022;45(10):1835–63.
15. Pipitone G, Rindi LV, Petrosillo N, Foti NAM, Caci G, Iaria C, et al. Vaccine-Induced Subacute Thyroiditis (De Quervain's) after mRNA Vaccine against SARS-CoV-2: A Case Report and Systematic Review. *Infect Dis Rep.* 21 de fevereiro de 2022;14(1):142–54.
16. Jhon M, Lee SH, Oh TH, Kang HC. Subacute Thyroiditis After Receiving the mRNA COVID-19 Vaccine (Moderna): The First Case Report and Literature Review in Korea. *J Korean Med Sci.* 2022;37(6).
17. Agmon-Levin N, Hughes GR V, Shoenfeld Y. The spectrum of ASIA: “Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants”. *Lupus.* fevereiro de 2012;21(2):118–20.
18. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ‘ASIA’ – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* fevereiro de 2011;36(1):4–8.
19. Jara LJ, García-Collinot G, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Vera-Lastra O, Carranza-Muleiro RA, et al. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* fevereiro de 2017;65(1):8–16.
20. Baker JR, Lukes YG, Smallridge RC, Berger M, Burman KD. Partial characterization and clinical correlation of circulating human immunoglobulins directed against thyrotrophin binding sites in guinea pig fat cell membranes. Development of a direct enzyme immunoassay. *Journal of Clinical Investigation.* 1º de outubro de 1983;72(4):1487–97.
21. Alameh MG, Tombác I, Bettini E, Lederer K, Ndeupen S, Sittplangkoon C, et al. Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses. *Immunity.* dezembro de 2021;54(12):2877-2892.e7.

22. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity*. agosto de 2005;23(2):165–75.
23. Anderson BR, Muramatsu H, Nallagatla SR, Bevilacqua PC, Sansing LH, Weissman D, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acids Res*. setembro de 2010;38(17):5884–92.
24. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, et al. Incorporation of Pseudouridine Into mRNA Yields Superior Nonimmunogenic Vector With Increased Translational Capacity and Biological Stability. *Molecular Therapy*. novembro de 2008;16(11):1833–40.
25. Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov O, Bulychev A, Brito LA, Hassett KJ, et al. Preclinical and Clinical Demonstration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses. *Molecular Therapy*. junho de 2017;25(6):1316–27.
26. Geall AJ, Verma A, Otten GR, Shaw CA, Hekele A, Banerjee K, et al. Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 4 de setembro de 2012;109(36):14604–9.
27. Lutz J, Lazzaro S, Habbedine M, Schmidt KE, Baumhof P, Mui BL, et al. Unmodified mRNA in LNPs constitutes a competitive technology for prophylactic vaccines. *NPJ Vaccines*. 19 de outubro de 2017;2(1):29.
28. Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, Muramatsu H, Andersen H, DeMaso CR, et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature*. 2 de março de 2017;543(7644):248–51.
29. Richner JM, Himansu S, Dowd KA, Butler SL, Salazar V, Fox JM, et al. Modified mRNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection. *Cell*. março de 2017;168(6):1114–1125.e10.
30. Ansell M. Steven, Du X. Lipids and lipid nanoparticle formulations for delivery of nucleic acids. USA; US10166298B2, 2017.
31. Cullis PR, Hope MJ. Lipid Nanoparticle Systems for Enabling Gene Therapies. *Molecular Therapy*. julho de 2017;25(7):1467–75.
32. Hassett KJ, Benenato KE, Jacquinet E, Lee A, Woods A, Yuzhakov O, et al. Optimization of Lipid Nanoparticles for Intramuscular Administration of mRNA Vaccines. *Mol Ther Nucleic Acids*. abril de 2019;15:1–11.
33. Verbeke R, Hogan MJ, Loré K, Pardi N. Innate immune mechanisms of mRNA vaccines. *Immunity*. novembro de 2022;55(11):1993–2005.
34. Maier MA, Jayaraman M, Matsuda S, Liu J, Barros S, Querbes W, et al. Biodegradable Lipids Enabling Rapidly Eliminated Lipid Nanoparticles for Systemic Delivery of RNAi Therapeutics. *Molecular Therapy*. agosto de 2013;21(8):1570–8.
35. Swaminathan G, Thoryk EA, Cox KS, Smith JS, Wolf JJ, Gindy ME, et al. A Tetravalent Sub-unit Dengue Vaccine Formulated with Ionizable Cationic Lipid Nanoparticle induces Significant Immune Responses in Rodents and Non-Human Primates. *Sci Rep*. 5 de outubro de 2016;6(1):34215.

36. Swaminathan G, Thoryk EA, Cox KS, Meschino S, Dubey SA, Vora KA, et al. A novel lipid nanoparticle adjuvant significantly enhances B cell and T cell responses to sub-unit vaccine antigens. *Vaccine*. janeiro de 2016;34(1):110–9.
37. Pardi N, Hogan MJ, Naradikian MS, Parkhouse K, Cain DW, Jones L, et al. Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. *Journal of Experimental Medicine*. 4 de junho de 2018;215(6):1571–88.
38. Li C, Lee A, Grigoryan L, Arunachalam PS, Scott MKD, Trisal M, et al. Mechanisms of innate and adaptive immunity to the Pfizer-BioNTech BNT162b2 vaccine. *Nat Immunol*. 14 de abril de 2022;23(4):543–55.
39. Tahtinen S, Tong AJ, Himmels P, Oh J, Paler-Martinez A, Kim L, et al. IL-1 and IL-1ra are key regulators of the inflammatory response to RNA vaccines. *Nat Immunol*. 24 de abril de 2022;23(4):532–42.
40. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyártó BZ. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience*. dezembro de 2021;24(12):103479.
41. Choi YS, Eto D, Yang JA, Lao C, Crotty S. Cutting Edge: STAT1 Is Required for IL-6–Mediated Bcl6 Induction for Early Follicular Helper Cell Differentiation. *The Journal of Immunology*. 1º de abril de 2013;190(7):3049–53.
42. Elia U, Ramishetti S, Rosenfeld R, Dammes N, Bar-Haim E, Naidu GS, et al. Design of SARS-CoV-2 hFc-Conjugated Receptor-Binding Domain mRNA Vaccine Delivered *via* Lipid Nanoparticles. *ACS Nano*. 22 de junho de 2021;15(6):9627–37.
43. Carrasco MJ, Alishetty S, Alameh MG, Said H, Wright L, Paige M, et al. Ionization and structural properties of mRNA lipid nanoparticles influence expression in intramuscular and intravascular administration. *Commun Biol*. 11 de agosto de 2021;4(1):956.
44. Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, Kariko K, Mui BL, Tam YK, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *Journal of Controlled Release*. novembro de 2015;217:345–51.
45. Lindgren G, Ols S, Liang F, Thompson EA, Lin A, Hellgren F, et al. Induction of Robust B Cell Responses after Influenza mRNA Vaccination Is Accompanied by Circulating Hemagglutinin-Specific ICOS+ PD-1+ CXCR3+ T Follicular Helper Cells. *Front Immunol*. 13 de novembro de 2017;8.
46. Mudd PA, Minervina AA, Pogorelyy M V., Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccination elicits a robust and persistent T follicular helper cell response in humans. *Cell*. fevereiro de 2022;185(4):603-613.e15.
47. Röltgen K, Nielsen SCA, Silva O, Younes SF, Zaslavsky M, Costales C, et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell*. março de 2022;185(6):1025-1040.e14.
48. Turner JS, O'Halloran JA, Kalaidina E, Kim W, Schmitz AJ, Zhou JQ, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature*. 5 de agosto de 2021;596(7870):109–13.

49. Kim W, Zhou JQ, Horvath SC, Schmitz AJ, Sturtz AJ, Lei T, et al. Germinal centre-driven maturation of B cell response to mRNA vaccination. *Nature*. 7 de abril de 2022;604(7904):141–5.
50. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science* (1979). 3 de dezembro de 2021;374(6572).
51. Guerrero G, Picozza M, D’Orso S, Placido R, Pirronello M, Verdiani A, et al. BNT162b2 vaccination induces durable SARS-CoV-2–specific T cells with a stem cell memory phenotype. *Sci Immunol*. 24 de dezembro de 2021;6(66).
52. Oberhardt V, Luxenburger H, Kemming J, Schulien I, Ciminski K, Giese S, et al. Rapid and stable mobilization of CD8+ T cells by SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Nature*. 9 de setembro de 2021;597(7875):268–73.
53. Painter MM, Mathew D, Goel RR, Apostolidis SA, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Rapid induction of antigen-specific CD4+ T cells is associated with coordinated humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Immunity*. setembro de 2021;54(9):2133-2142.e3.
54. Zhang Z, Mateus J, Coelho CH, Dan JM, Moderbacher CR, Gálvez RI, et al. Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. *Cell*. julho de 2022;185(14):2434-2451.e17.
55. Rosenblum HG, Gee J, Liu R, Marquez PL, Zhang B, Strid P, et al. Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *Lancet Infect Dis*. junho de 2022;22(6):802–12.
56. Plaza-Enriquez L, Khatiwada P, Sanchez-Valenzuela M, Sikha A. A Case Report of Subacute Thyroiditis following mRNA COVID-19 Vaccine. *Case Rep Endocrinol*. 11 de novembro de 2021;2021:1–3.
57. Kumar N, Zeki D, Zilbermint M. Subacute thyroiditis due to COVID-19 vaccine. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 10 de janeiro de 2024;14(1).
58. Jhon M, Lee SH, Oh TH, Kang HC. Subacute Thyroiditis After Receiving the mRNA COVID-19 Vaccine (Moderna): The First Case Report and Literature Review in Korea. *J Korean Med Sci*. 2022;37(6).
59. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clinical Immunology*. agosto de 2020;217:108480.