**EFEITOS DO HIPOTIREOIDISMO SOBRE A REPARAÇÃO TECIDUAL**

**EFFECTS OF HYPOTHYROIDISM ON TISSUE REPAIR**

**Resumo:** *O hipotireoidismo, doença caracterizada pela alteração na produção dos hormônios tireoidianos pode interferir no processo de reparação tecidual em diversos órgãos e tecidos. Isso ocorre, uma vez que os hormônios triiodotironina (T3), tiroxina (T4) e tireotrofina (TSH) agem diretamente no metabolismo celular, regulando processos de geração de energia, síntese proteica, o que afeta diretamente a proliferação e sobrevivência celular. Desta forma, o objetivo deste estudo foi relacionar os principais efeitos do hipotireoidismo sobre o processo de reparação tecidual em diversos órgãos e tecidos. Foi realizada busca por artigos nas plataformas de pesquisa PubMed, Scielo e Portal CAPES, com os termos hipotireoidismo, reparação tecidual, hypothyroidism e tissue repair, com data de publicação a partir de 2008. Dos 35 artigos encontrados, 14 foram selecionados por se enquadrarem no tema proposto. O hipotireoidismo, classificado como doença sistêmica, age de forma ampla sobre diversos tecidos de nosso corpo, afetando diretamente o processo de reparo tecidual, dificultando o fechamento da ferida, o processo de regeneração celular, a reperfusão tecidual, apresentando dificuldade na formação do tecido de granulação, entre outros prejuízos, como a diminuição da quantidade de colágeno no local da lesão além de diminuir a capacidade de mineralização óssea. Portanto, é muito importante que a terapia para reposição destes hormônios em pacientes com hipotireoidismo seja realizada de forma eficaz, evitando efeitos deletérios sobre o organismo.*

**Palavras chave:** hipotireoidismo; reparação tecidual; hormônios tireoidianos; T3.

**Abstract:** *Hypothyroidism, a disease characterized by changes in the production of thyroid hormones can interfere with the wound healing process of various organs and tissues. This occurs because the hormones triiodothyronine (T3), thyroxine (T4) and thyrotropin (TSH) act directly on cellular metabolism, regulating energy generation processes, protein synthesis, which directly affects cell proliferation and survival. Thus, the aim of this study was to relate the main effects of hypothyroidism on the tissue repair process in various organs and tissues. Was conducted a search for articles on search platforms: PubMed, Scielo and CAPES Portal. The terms used were hipotireoidismo, reparação tecidual, hypothyroidism and tissue repair with the date of publication from 2008. Among the 35 articles found, 14 were selected because it fits the theme. Hypothyroidism, classified as a systemic disease, acts widely on various tissues of our body, directly affecting the tissue repair process, making it difficult to wound closure, cell regeneration process, reperfusion, difficulty in formation of granulation tissue among others damages, such as the decrease of the amount of collagen at the site of the lesion, besides decreasing the capacity of bone mineralization. Therefore, it is very important that therapy for replacement of these hormones in patients with hypothyroidism be performed effectively, avoiding the deleterious effects on the body.*

**Keywords:** hypothyroidism; tissue repair; thyroid hormones; T3.

**1. INTRODUÇÂO**

O hipotireoidismo, desordem endócrina que acomete a glândula tireoide, é classificado como doença autoimune e se caracteriza pela presença de infiltrado linfocitário focal que, a partir de sua ativação, atua destruindo as células do tecido. Possui maior incidência em mulheres, sendo classificada como uma das disfunções endócrinas mais comuns (GAITONDE, ROWLEY, SWEENEY, 2012). Existem duas possibilidades para o surgimento do hipotireoidismo, um problema na própria glândula tireoide (hipotireoidismo primário) ou alteração no funcionamento da hipófise ou do hipotálamo (hipotireoidismo secundário) (SANTOS, 2012).

Os efeitos do hipotireoidismo sobre o organismo ocorrem devido à alteração no metabolismo e em outras funções celulares, ocasionadas pela destruição celular e consequente alteração dos níveis do hormônio tireoestimulante ou tireotrófico (TSH), triiodotironina (T3) e tiroxina (T4). Observa-se, nestes casos, a produção de anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO), os quais destroem as células da tireoide e consequentemente prejudicam a produção dos hormônios (EGUCHI, 2001).

Estudos têm ressaltado sua importância em diversos órgãos, principalmente no processo de recuperação do tecido pós-stress, influenciando de forma direta no processo de reparação tecidual (DENTICE et al., 2010; PANAITE, BARAKAT-WALTER, 2010; SABIH, INAYATULLAH, 2013). Com isso, os procedimentos e condutas a serem realizados em pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo devem receber maior atenção, uma vez que os efeitos da ausência dos hormônios tireoidianos podem prejudicar a recuperação destes pacientes frente a algum tipo de lesão.

Diante disso, o objetivo desta revisão é abordar os efeitos sistêmicos do hipotireoidismo em diversos órgãos e tecidos do organismo, tais como miocárdio, pele, ossos, tecidos moles bucais, músculos, nervos, epitélio alveolar e tecido ovariano, ressaltando a importância de adotar conduta específica para estes pacientes.

**2. METODOLOGIA**

Para esta revisão de literatura foi realizada busca por artigos nas plataformas de pesquisa PubMed, Scielo e Portal CAPES, utilizando os termos hipotireoidismo, reparação tecidual, *hypothyroidism* e *tissue repair*, com data de publicação a partir de 2008.

Dos 35 artigos encontrados, 14 foram selecionados por se enquadrarem no objetivo da revisão, que buscava identificar os efeitos da ausência dos hormônios tireoidianos no processo de reparação tecidual.

**3. RESULTADOS**

A deficiência na produção dos hormônios tireoidianos pode levar ao desenvolvimento de diversas doenças que atuam sistemicamente, prejudicando diversos processos celulares. Os artigos pesquisados relataram diversos efeitos deletérios ao organismo, envolvendo importantes órgãos como coração, pele, pulmão, ovários, além de músculos, ossos, tecido bucal, nervos, sistema vascular e cartilagens (Tabela 1 e 2).

Tabela 1 - Artigos selecionados para o estudo. Informações relacionadas à publicação, tipo de artigo e objetivo do estudo.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autoria** | **Ano** | **Revista** | **Título do artigo** | **Tipo de artigo** | **Objetivo** |
| Pantos C.  et al. | 2011 | Molecular and Cellular Biochemistry | Acute T3 treatment protects the heart against ischemia-reperfusion injury via TRα1 receptor | Estudo experimental | Avaliar o potencial dos hormônios da tireoide na redução das lesões por reperfusão e na recuperação da função celular. |
| Sabih D. ;  Inayatullah M. | 2013 | Thyroid Research | Managing thyroid dysfunction in selected  special situations | Revisão de literatura | Apresentar situações especiais onde existe a necessidade de controle da taxa dos hormônios da tireoide. |
| Tiede S. et al. | 2010 | European Journal of Cell Biology | Endocrine controls of primary adult human stem cell biology: Thyroid hormones  stimulate keratin 15 expression, apoptosis, and differentiation in human hair  follicle epithelial stem cells in situ and in vitro | Estudo experimental | Verificar, *– in situ e in vitro,* se concentrações fisiológicas de hormônios tireoidianos estimulam o gene promotor K15 a atuar sobre as células tronco de folículos capilares em adultos. |
| Kassem R.  et al. | 2012 | Clinical and Experimental Dermatology | Harnessing the skin–thyroid connection for wound healing:  a prospective controlled trial in guinea pigs | Estudo experimental | Observar o efeito de diferentes doses de TSH e T3 no processo de cicatrização de feridas. |
| Siponen M.  et al. | 2010 | Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology | Association of oral lichen planus with thyroid disease in a  Finnish population: a retrospective case-control study | Estudo retrospectivo de caso-controle | Estimar se há associação entre doenças tireoidianas e o desenvolvimento de líquen plano e lesões liquenoides. |
| Santos G.B.S.  et al. | 2012 | Revista Cubana de Estomatología | Perfil sistêmico e manifestações bucais em pacientes com hipotireoidismo | Revisão de literatura | Abordar as alterações sistêmicas e bucais de pacientes portadores de hipotireoidismo. |
| Zimmerman E. et al. | 2009 | Acta Cirúrgica Brasileira | Tracheal suture in rats with hypothyroidism. Wound healing study | Estudo experimental | Investigar a influência do hipotireoidismo sobre o fechamento de ferida na traqueia. |
| Basset J.H.D.  et al. | 2010 | Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America | Optimal bone strength and mineralization requires the type 2 iodothyronine deiodinase in osteoblasts | Estudo experimental | Estudar o processo de produção de tecido ósseo e ação do T3 nesse tecido. |
| Dentice M.  et al. | 2010 | The Journal of Clinical Investigation | The *FoxO3/type 2* deiodinase pathway  is required for normal mouse myogenesis and muscle regeneration | Estudo experimental | Demonstrar que a ativação da via *FoxO3/D2* é essencial para a regeneração muscular. |
| Leal A.L.R.C.  et al. | 2015 | Endocrine | Thyroid hormones regulate skeletal muscle regeneration after acute injury | Estudo experimental | Avaliar os efeitos do hipertireoidismo e do hipotireoidismo na fase inicial da regeneração muscular. |
| Panaite P.A.;  Barak-Walter I. | 2010 | Journal of Neuroscience Research | Thyroid hormone enhances transected axonal regeneration and muscle reinnervation following rat sciatic nerve injury | Estudo experimental | Verificar se o aumento no número de axônios regenerados a partir do tratamento com T3 estava relacionado à melhoria da reinervação muscular. |
| Papakostas I.D.; Machera G.A. | 2013 | Journal of Thyroid Research | Thyroid hormones and peripheral nerve regeneration | Revisão de literatura | Apresentar os efeitos dos hormônios tireoidianos na regeneração de nervos periféricos. |
| Bhargava M.  et al. | 2008 | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine | Triiodo-L-thyronine rapidly stimulates alveolar fluid  clearance in normal and hyperoxia-injured lungs | Estudo experimental | Determinar se o clearance do fluido alveolar é estimulado pela ação do T3. |
| Falzacappa C.V. et al. | 2012 | Journal of Endocrinology | T3 preserves ovarian granulosa cells from chemotherapy-induced apoptosis | Estudo experimental | Observar se o hormônio T3 protege as células da granulosa do ovário frente a apoptose induzida por quimioterápicos. |

Tabela 2 - Informações dos artigos referentes à metodologia utilizada, resultados e conclusões.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autoria** | **Modelo** | **Tecido** | **Tipo de lesão** | **Resultados** | **Conclusão** |
| Pantos C.  et al. | Ratos  *In vivo* | Miocárdio | Isquemia- reperfusão | O hormônio T3 limitou as lesões por reperfusão, recuperando a função ventricular esquerda. Aumentou o percentual da pressão desenvolvida no ventrículo esquerdo (LVDP), diminui a pressão diastólica final e a liberação de LDH.  O T4 não apresentou efeitos. | O T3 é capaz de proteger o miocárdio contra os efeitos da reperfusão. Este processo foi mediado, em parte pela ativação da via TRα1. Efeitos não foram observados com o hormônio T4. |
| Sabih D.;  Inayatullah M. | -----\* | Sistema cardiovascular | -----\*\* | Foram relatados diversos efeitos com alteração dos hormônios tireoidianos em situações como a gravidez, doenças coronarianas, diabetes, asma e Doença de Addison. | O hipotireoidismo pode interferir durante a gestação acarretando problemas à mãe e ao feto, pode acelerar problemas cardiovasculares, aumentar a chance de nefropatias e retinopatias em diabéticos além de piorar o quadro clínico de asmáticos. |
| Tiede S.  et al. | Folículos pilosos do couro cabeludo humano  *Ex vivo* e  *In vitro* | Tecido cartilaginoso | -----\*\* | T3 e T4 aumentam a atividade e expressão do gene promotor de KERATINA 15 em células tronco epiteliais de folículos pilosos de couro cabeludo em humanos adultos *in situ* e *in vitro*. | Os efeitos dos hormônios da tireoide na estimulação das células tronco é subjacente, porém, estudos com K15 associados a células progenitoras podem elucidar o controle endócrino sobre células tronco epiteliais. |
| Kassem R.  et al. | Porcos da Guiné  *In vivo* | Pele | Ferida | Houve diminuição na área superficial da ferida pela contração da lesão com o uso tópico de T3, além de aumentar o número de folículos capilares. Não foram observados efeitos com TSH. | O T3 tópico promoveu a cicatrização da ferida pela contração da área da lesão, sendo o T3 importante tratamento para úlceras crônicas. |
| Siponen M.  et al. | Biópsia de Humanos  *Ex vivo* | Tecido mole bucal | -----\*\* | As lesões analisadas apresentaram diversos aspectos morfológicos e em diferentes pontos da região bucal. Houve maior associação de líquen plano com hipotireoidismo. Não houve significância estatística suficiente para comprovar a relação das lesões com o hipotireoidismo. | Baseado no fato de que algumas doenças relacionadas à autoimunidade estão associadas a distúrbios na tireoide e o líquen plano ser doença imunidade-mediada, foi levantada a hipótese de que houvesse associação entre estas patologias. Mais estudos devem ser realizados para comprovar este fato. |
| Santos G.B.S. et al. | -----\* | Tecido mole bucal | -----\*\* | Por ser uma doença sistêmica, o hipotireoidismo pode acarretar o desenvolvimento de diversos problemas bucais, necessitando de cuidados especiais, principalmente em relação aos medicamentos usados. | O hipotireoidismo interfere em vários processos bucais, portanto, o dentista deve escolher os procedimentos corretos na terapêutica para pacientes com hipotireoidismo. |
| Zimmerman E. et al. | Ratos  *In vivo* | Tecido cartilaginoso | Ferida na traqueia | Macroscopicamente houve um bloqueio na sutura da ferida e microscopicamente foi observado aumento na duração da fase inflamatória bem como redução no conteúdo de colágeno. | O hipotireoidismo influenciou o processo de cicatrização devido ao prolongamento da fase inflamatória e a diminuição na produção de colágeno, dificultando o processo de maturação e organização celular. |
| Basset J.H.D. et al. | Ratos  *Ex vivo* | Tecido ósseo | Fratura óssea | Ratos com deficiência da desiodase 2 (D2) perdem a regulação do T3 intracelular, reduzindo a formação óssea devido ao hipotireoidismo atuar sobre os osteoblastos. Existe um grande processo de mineralização, porém de forma atenuada pela carência de D2 nos osteoblastos. | O estudo demonstrou o importante papel da D2 nos osteoblastos, aumentando a resistência do osso e o processo correto de mineralização óssea. |
| Dentice M.  et al. | Ratos  *In vitro* | Músculo | Injúria mecânica | A desiodase 2 (D2) é essencial para a miogênese e regeneração muscular, pois, estimula a produção de T3 intracelular. A via *FoxO3/D2* foi evidenciada como molécula chave para a ativação da D2. | A via *FoxO3/D2* aumenta as concentrações intracelulares do hormônios T3 no músculo, favorecendo o processo de regeneração muscular. |
| Leal A.L.R.C.  et al. | Ratos  *Ex vivo* | Músculo | Injúria mecânica | Foi observado que o hormônio T3 regulou o processo de regeneração muscular, pela ativação das vias MAPK e dos fatores MyoD e myogenina. | Os hormônios da tireoide modulam a regeneração do músculo esquelético atuando no quadro inflamatório e na ativação dos fatores MyoD e myogenina. |
| Panaite P.A.;  Barak-Walter I. | Ratos  *In vivo* | Nervos | Transecção de nervos | Houve melhora na marcha e na postura de ratos tratados com T3 aos 4-5 dias pós-lesão, e regeneração do nervo após 14 semanas. Além disso, houve a reinervação das placas terminais e aumento dos receptores de acetilcolina (AChRs). | Há evidencias que o T3 melhora o processo de restauração de estruturas da junção neuromuscular aumentando a transmissão sináptica. |
| Papakostas I.D.; Machera G.A. | -----\* | Nervos | -----\*\* | O T3 regulou o processo intracelular de resposta a estresse seja pela fosforilação das quinases reguladas por sinais extracelulares (ERKs) ou pela regulação das proteínas de choque térmico, aumentando a sobrevivência dos neurônios motores, sensoriais após a lesão promovendo a regeneração nervosa. | T3 local atua de forma rápida e eficiente na ativação de mecanismo que promove a regeneração do nervo. Apesar da ação rápida do T3 sobre as estruturas alvo, estes hormônios produzem efeitos duradouros que promovem o processo de regeneração nervosa periférica. |
| Bhargava M. et al. | Ratos  *In vivo* e  *In vitro* | Epitélio alveolar | Lesão por hiperóxia | Injeções intraperitoniais de T3 estimularam o clearance do fluido alveolar. | T3 estimulou rápida clearance do fluido alveolar por ação direta no epitélio alveolar em pulmões normais e lesionados. |
| Falzacappa C.V. et al. | Ratos  *In vitro* | Ovário | Toxicidade induzida por quimioterapia | Houve aumento da necrose celular em células expostas somente ao paclitaxel (PTX) em relação às exposições ao PTX e T3, além da diminuição da apoptose e maior sobrevivência das células expostas ao PTX associado ao T3. | O estudo demonstrou que o hormônio T3 pode neutralizar o efeito letal do Taxol sobre as células da granulosa do ovário. |

-----\*: Não houve modelo de estudo, uma vez que são revisões de literatura; -----\*\*: Não foi realizada lesão nos tecidos estudados.

**4. DISCUSSÃO**

A glândula tireoide exerce importante papel em nosso organismo, uma vez que regula diversas funções de diversos órgãos (SARANAC et al., 2011). Um dos principais papéis da glândula tireoide é controlar o metabolismo celular, ditando o ritmo em que as células irão gerar energia para seu funcionamento. As ações sobre as células incluem o metabolismo somático, envolvendo também o processo de manutenção da temperatura corporal, metabolismo de lipídios, proteínas e vitaminas, bem como a potencialização da ação de outros hormônios (DOUGLAS et al., 2006).

O processo de formação dos hormônios da tireoide, Triiodotironina (T3) e Tiroxina (T4), se inicia a partir do hormônio liberador de tireotrofina (TRH), pelo sistema porta hipotálamo-hipofisário, e segue até a hipófise anterior, onde se liga às células tireotróficas, levando a produção e liberação do hormônio tireoestimulante ou tireotrófico (TSH). O TSH é o principal modulador da função tireoidiana, pois exerce efeito trófico e diferenciador nas células foliculares, o que garante a síntese e liberação de T3 e T4. A produção destes hormônios é controlada por um processo de *feedback* hipotálamo-hipófise-tireoide, que causa a conversão do T4 em T3 (CAPUZZO, 2012).

Alterações nesta glândula podem desencadear diversas doenças no organismo humano, como bócio, adenomas e carcinomas, sendo as patologias mais observadas, o hipertireoidismo e o hipotireoidismo, ambas classificadas como doenças autoimunes (CHAKERA, PEARCE, VAIDYA, 2012).

O hipertireoidismo, também conhecido como Doença de Graves, é caracterizado pelo aumento de linfócitos locais, que geram a ativação do receptor de hormônio tireotrófico (TSHR) (TOMER, 2010). Ocorre, também, a produção em excesso do TSH associado à presença aumentada do T4 livre (BUESCO; VIOLANTE, 2003).

Contrário à Doença de Graves, a tireoidite de Hashimoto é causada pela produção elevada de anticorpos anti-TPO, cujo papel é atacar as células da glândula tireoide causando a apoptose celular (EGUCHI, 2001). Este tipo de tireoidite é a causa mais comum de hipotireoidismo, e se caracteriza pela elevação do hormônio TSH e diminuição dos hormônios tireoideanos T3 e T4, possuindo grande relação com casos de carcinoma papilífero de tireoide (CPT) (REPPLINGER et al., 2007). Os efeitos do hipotireoidismo sobre o organismo incluem, prevalentemente, por extremidades frias, fadiga muscular, intolerância ao frio, resistência vascular sistêmica aumentada, ganho de peso, constipação, pele ressecada, entre outros (CHAKERA, PEARCE, VAIDYA, 2012).

O hipotireoidismo pode se apresentar de duas formas, primária e secundária. O hipotireoidismo primário ocorre quando existe um problema na própria glândula tireoide, levando a uma deficiência na produção dos hormônios tireoidianos. No hipotireoidismo secundário, o problema está relacionado ao funcionamento da hipófise ou do hipotálamo, ambos responsáveis pela produção e controle dos hormônios da tireoide (GAITONDE, ROWLEY, SWEENEY, 2012).

Visto que o hipotireoidismo é uma doença sistêmica, que afeta diversos órgãos pela desregulação do metabolismo celular, tem sido observada grande influência nos processos inflamatórios, em especial nos quadros de reparação e cicatrização tecidual (SANTOS et al., 2012; MOUROUZIS, POLITI, PANTOS, 2013).

O processo de reparação tecidual, que visa recuperar as funções celulares do local lesionado, ocorre durante toda a vida do ser humano, porém com maior intensidade no período gestacional comparado à vida adulta (COLWELL, LONGAKER, LORENZ, 2003). Este processo envolve a atuação de diversos tipos celulares e fatores estimuladores ou inibitórios, em etapas distintas, que ocorrem de forma simultânea (MINUTTI et al., 2016).

Estas etapas compreendem o quadro inflamatório, a formação de um novo tecido no local lesionado e por último o processo de remodelação do tecido neoformado. Em cada etapa observamos a ação de tipos celulares e de fatores específicos, o que permite classificar o estágio de reparação tecidual com base no tipo celular presente, bem como pelas características morfológicas do local (ISAAC et al., 2010).

Na primeira etapa do processo inflamatório, que ocorre logo após a lesão tecidual e dura aproximadamente até o terceiro dia, observa-se a ação dos neutrófilos e macrófagos, células fagocitárias com intensa ação sobre micro-organismos invasores. Além disso, temos a atuação das plaquetas, cuja finalidade é conter o sangramento local estimulando a hemostasia pela coagulação sanguínea, bem como estimulando outros processos pela liberação de quimiocinas, que agem atraindo mais células para o local da lesão (MIDWOOD, WILLIANS, SCHWARZBAUER; 2004).

A segunda etapa, que envolve o início da neoformação tecidual, ou tecido de granulação, tem duração aproximada de 2 a 10 dias. Nessa etapa a presença de novos tipos celulares como macrófagos, fibroblastos, queratinócitos e miofibroblastos, é observada associada ao processo de angiogênese. A presença de novos vasos sanguíneos é importante para uma maior proliferação celular, uma vez que a migração de células para o local da lesão acontece pelos vasos sanguíneos (ISAAC et al., 2010).

Em sequência, o processo de reparação tecidual compreende três etapas principais, que são inflamação, formação de um novo tecido e remodelação. O processo inflamatório se inicia logo após a injúria tecidual podendo perdurar até 48 horas e engloba os processos de defesa local, destruição tecidual e estímulos quimiotáxicos para outras células. Após o período inflamatório, ocorre a formação do tecido de granulação, onde se observa a presença de angiogênese e grande quantidade de fibroblastos e células epiteliais. Por último ocorre a fase de remodelação, caracterizada pela diminuição das células envolvidas nos processos anteriores e apoptose celular (GURTNER et al., 2008), a presença de grande quantidade de colágeno produzido pelos fibroblastos e proteínas da matriz extracelular. Este processo é conduzido principalmente pelas metaloproteinases da matriz extracelular, endopeptidases zinco dependentes, secretadas pelos fibroblastos, macrófagos e pelas células epiteliais (ARAÚJO, et al., 2011; AYUK, ABRAHAMSE, HOURELD, 2016). Esta fase se inicia a partir da segunda ou terceira semana após a injúria celular podendo durar por vários meses, dependendo do grau da lesão (GURTNER et al., 2008; MINUTTI et al., 2016).

Deve-se ressaltar que diversos fatores podem contribuir para reparo tecidual retardado ou incompleto, entre os quais é possível citar alimentação, tamanho da lesão, doenças de base, ação de hormônios, idade e estado imunológico, entre outros (DICKINSON, GERECHT, 2016). Dessa forma, o hipotireoidismo pode interferir nesse processo, caso não haja controle medicamentoso (SANTOS et al., 2012).

Os efeitos do hipotireoidismo, em específico pela ação ineficaz do hormônio T3, podem apresentar diversos sintomas, tais como hipotensão, pele áspera e fria, ganho de peso, letargia, fraqueza muscular, dificuldade nos processos de reparo tecidual, podendo progredir para casos mais graves como o retardamento mental (BIONDO-SIMÕES et al., 2005; BUKET et al., 2008).

Segundo Pantos et al. (2011) a ação do hormônio T3, em dose que não apresentou efeito em um coração não isquêmico, conseguiu estimular o processo de reparo tecidual em um coração isquêmico, promovendo a reperfusão local. Segundo os autores, o limite da ação do hormônio T3 foi mediada, em parte pela ação do receptor TRα1, presente no citoplasma das células cardíacas e não cardíacas. Este gene contribui para o efeito vasodilatador do hormônio T3 além de estimular o efeito cardioprotetor sobre as células cardíacas pós-isquemia, fato não observado com a administração do hormônio T4. Desta forma, a ausência dos hormônios da tireoide gera diversos efeitos danosos ao sistema cardiovascular, como o aumento da resistência periférica sistêmica, quadros de arteriosclerose acelerados, diminuição da contração cardíaca e doenças coronarianas (SABIH; INAYATULLAH, 2013).

Outro importante local de ação dos hormônios tireoidianos é a pele. A ação destes hormônios pode ser observada no aumento da expressão da queratina, estimulação do crescimento capilar, aumento do número de folículos capilares humanos bem como o aumento da pigmentação capilar (TIEDE et al., 2010).

O processo de reparo tecidual na pele é influenciado diretamente pela ação do hormônio T3. Kassem et al. (2012) observaram que o uso tópico de cremes a base de T3 promoveram redução no tamanho da ferida pela contração da mesma, além de promover a formação do tecido de granulação e posteriormente o aumento do número de folículos capilares. Nenhum efeito foi observado com a utilização de cremes a base de TSH, porém os autores ressaltaram a necessidade de novos estudos, inclusive associando o TSH ao T3.

Observando o processo de fechamento de feridas, Zimmermann et al. (2009) relataram a influência do hipotireoidismo no fechamento de feridas na traqueia. Os autores concluíram que a deficiência dos hormônios tireoidianos acarretou no prolongamento do período inflamatório, além de outras alterações, como diminuição na quantidade de colágeno e retardo no processo de maturação e organização celular.

O processo de cicatrização ineficiente nos tecidos bucais associado à carência de hormônios tireoidianos não está muito bem esclarecida (SANTOS et al., 2012), porém estudos sugerem que a ausência destes hormônios pode influenciar no processo de cicatrização e de reparação tanto do tecido ósseo quanto do tecido mole (RIBEIRO et al., 2004; ZIMMERMANN et al., 2009). Segundo Siponen et al. (2010) a avaliação de biópsias humanas de tecidos bucais permitiu observar a associação de alterações dos hormônios tireoidianos ao aumento de casos de candidíase, ulcerações linguais e líquen plano, bem como sua influência na composição, síntese e diminuição na secreção salivar, fatores que promovem o aumento da desmineralização óssea e o desenvolvimento de cáries (PANNUNZIO et al., 2010).

Nos casos de reparação de tecido ósseo, foi observado que a ação dos hormônios T3 e T4 está diretamente associada à presença da enzima desiodase 2 (D2), responsável pela conversão do T4 em T3, pelo processo de deiodinação. Portanto, a deficiência desta enzima reduz a quantidade de T3 nos osteoblastos, aumentando a possibilidade de fraturas. A carência de D2 em ratos influenciou diretamente o processo de formação óssea, evidenciando prolongamento no ciclo de remodelação desse tecido, observando-se que os osteoclastos não sofrem alteração funcional em decorrência da baixa concentração de T3. Por outro lado, os osteoblastos não desempenham suas funções corretamente, reduzindo a produção de matriz óssea e, consequentemente, as áreas mineralizadas (BASSETT et al., 2010).

Dentice et al. (2010) trabalhando com cultura de células musculares, observaram a grande influência da ativação da deiosidade 2 (D2) no processo de reparo em tecido muscular. Relataram que este processo se inicia pela ativação da via FoxO3, conhecidamente responsável por regular processos de diferenciação, metabolismo, sobrevivência e proliferação celular (ACCILI, ARDEN, 2004), que atua sobre a enzima D2, com consequente aumento na produção do hormônio T3 intracelular. Desta forma, as células aumentam a sua capacidade de autodiferenciação ou proliferação, promovendo a reparação do tecido muscular, sem alterar a taxa dos hormônios tireoideanos em outros órgãos. Leal et al. (2015), que obtiveram resultados semelhantes, afirmaram que o aumento na quantidade de D2 após a injúria celular é muito importante, por controlar os níveis de T3 intracelular, favorecendo as funções celulares. Sugeriram que T3 agiu modulando o processo de regeneração muscular pela regulação dos fatores *myogenic differenciation* (MyoD) e miogenina.

Os processos de regeneração e da recuperação da função de nervos após injúria representam importante problema clínico, porém, estudos têm relatado que o hormônio T3 tem demonstrado relevantes resultados. De acordo com Panaite e Barakat-Walter (2010), após o tratamento de nervos ciáticos de ratos, por 14 semanas, com T3, foi observada reinervação das placas terminais e dos músculos ao redor do nervo lesionado, confirmado pelo aumento na quantidade de receptores de acetilcolina (AchRs) e aumento na intensidade do potencial de ação muscular. Com isso, concluíram que T3 melhorou a restauração estrutural da junção neuromuscular e, consequentemente, a transmissão sináptica.

Além disso, Papakostas e Machera (2013) afirmaram que embora ocorra perda na capacidade de expressar receptores para hormônios da tireoide pelas células de Schwann, devido à intensa multiplicação associada ao processo de mielinização do nervo, essas células, quando lesionadas, passam a expressar novamente esses receptores. Também é atribuída ao T3 a ativação de processos de fosforilação das quinases, reguladas por sinalização extracelular (ERKs), bem como a regulação de proteínas de choque térmico, promovendo o processo de regeneração do nervo. Desta forma, o hormônio T3 atuará sobre as células gliais, conhecidas como oligodendrócitos e astrócitos, estimulando suas funções que é de formação da bainha de mielina, sustentação e nutrição dos neurônios, promovendo o aumento do número de axônios e consequentemente a recuperação sensorial.

Os hormônios tireoidianos também foram relacionados, por Bhargava et al. (2008), à ação em células do epitélio alveolar. Segundo os autores, injeções de T3 aumentaram a taxa de clearance do fluido alveolar em epitélios alveolares, em injúrias determinadas tanto pela baixa concentração quanto pela elevada concentração de oxigênio, garantindo a renovação celular e consequentemente a recuperação das funções dos alvéolos para troca gasosa.

Ressaltando o efeito protetor do hormônio T3 sobre diversos tecidos, Falzacappa et al. (2012), estudaram essa ação sobre as células da camada granulosa presente nos folículos ovarianos sob o efeito deletério de quimioterápicos. Relataram que as células expostas ao quimioterápico e tratadas com T3 apresentaram receptores de hormônios da tireoide, diminuição na apoptose e aumento da viabilidade celular, atuando ainda na regulação dos fatores apoptóticos e em alguns níveis do ciclo celular. Com isso, o uso do T3 como terapia adjuvante em pacientes em tratamento com quimioterápicos pode auxiliar na manutenção das corretas funções ovarianas, evitando casos de infertilidade.

Portanto, estes estudos evidenciam e explicam a importância da ação dos hormônios tireoidianos no organismo humano, demonstrando a dificuldade no processo de reparo tecidual em pacientes acometidos por hipotireoidismo. Com isso, ressalta-se que a reposição hormonal nestes pacientes é de extrema importância para que sejam evitados os efeitos indesejados ocasionados pela falta dos hormônios T3, T4 e TSH.

**5. CONCLUSÃO**

O processo de reparação tecidual é alterado pela ausência dos hormônios da tireoide (T3 e T4) e do TSH. A ação destes hormônios está associada ao correto metabolismo celular, processos de diferenciação e de proliferação celular, auxílio no fechamento de feridas, na mineralização dos tecidos ósseos e formação do tecido de granulação, entre outros. Desta forma, o hipotireoidismo pode acelerar problemas cardiovasculares, favorecer a fragilidade óssea, retardar o processo de reparo de ferida, pelo prolongamento do processo inflamatório, bem como a regeneração tecidual após lesões.

Portanto, pacientes que apresentam hipotireoidismo devem ser acompanhados e tratados por meio de reposição hormonal, evitando que seus efeitos interfiram de forma negativa em sua vida diária, especialmente na reparação tecidual.

**REFERÊNCIAS**

ACCILI, D.; ARDEN, K. C. FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation. **Cell**, v. 117, p. 421-426, may. 2004.

ARAÚJO, R. V. S. et al. Metaloproteinases: aspectos fisiopatológicos sistêmicos e sua importância na cicatrização. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v.10, p. 82-88, jan./abr. 2011.

AYUK, M. S.; ABRAHAMSE, H.; HOURELD, N. N. The role of matrix metalloproteinases in diabetic wound healing in relation to photobiomodulation. **Journal of Diabetes Research**, v. 2016, p. 1-9, may. 2016.

BASSETT, J. H. D. et al. Optimal bone strength and mineralization requires the type 2 iodothyronine deiodinase in osteoblasts. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, p. 7604-7609, mar. 2010.

BHARGAVA, M. et al. Triiodo-L-thyronine rapidly stimulates alveolar fluid clearance in normal and hyperoxia-injured lungs**. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 178, p. 506-512, jun. 2008.

BIONDO-SIMÕES, M. D. et al. O processo de cicatrização influenciado pelo hipotireoidismo e pelo envelhecimento. Estudo da cicatrização da parede abdominal, em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 20, p. 120-128, 2005.

BUESCO, A.; VIOLANTE, A. H. D. Função tireoidiana, doença crônica e senescência. In: CARNEIRO, A. J. V. et al. Clínica Médica - Doenças da Tireoide. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 25-32.

BUKET, A. et al. Dental treatment way of congenital hypothyroidism: case report. **International Dental and Medical Disorders**, v. 1, p. 34-36, dec. 2008.

CAPUZZO, R. O que você precisa saber sobre a tireoide. Sociedade Brasileira de **Cirurgia de Cabeça e Pescoço**, São Paulo, v. 1, p. 1-26, 2012.

CHAKERA, A. J.; PEARCE, S. H. J.; VAIDYA, B. Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 6, p. 1-11, dec. 2012.

COLWELL, A. S.; LONGAKER, M. T.; LORENZ, H. P. Fetal wound healing. **Frontiers in Bioscience**, v. 8, p. s1240-s1248, sep. 2003.

DENTICE, M. et al. The FoxO3/type 2 deiodinase pathway is required for normal mouse myogenesis and muscle regeneration. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, p. 4021-4030, nov. 2010.

DICKINSON, L. E.; GERECHT, S. Engineered biopolymeric scaffolds for chronic wound healing. **Frontiers in Physiology**, v. 7, p. 1-12, aug. 2016.

DOUGLAS, N. et al. Influência do hipotireoidismo induzido por propiotiuracil na mucosa gengival do rato. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 50, p. 926-929, out. 2006.

EGUCHI, K. Apoptosis in autoimmune diseases. **Annals of Internal Medicine**, v. 40, p. 275-284, apr. 2001.

FALZACAPPA, C. V. et al. T3 preserves ovarian granulosa cells from chemotherapy-induced apoptosis. **Journal of Endocrinology**, v. 215, p. 281-289, aug. 2012.

GAITONDE, D. Y.; ROWLEY, K. D.; SWEENEY, L. B. Hypothyroidism: an update. **American Family Physician**, v. 86, p. 244-251, aug. 2012.

GURTNER, G. C. et al. Wound repair and regeneration. **Nature**, v. 453, p. 314-332, may. 2008.

ISAAC, C. et al. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 89, p. 125-131, jul./dez. 2010.

KASSEM, R. et al. Harnessing the skin–thyroid connection for wound healing:

a prospective controlled trial in guinea pigs. **Clinical and Experimental Dermatology** v. 37, p. 850-856, apr. 2012.

LEAL, A. L. R. C. et al. Thyroid hormones regulate skeletal muscle regeneration after acute injury. **Endocrine**, v. 48, p. 233-240, apr. 2015.

MIDWOOD, K. S.; WILLIAMS, L. V.; SCHWARZBAUER, J. E. Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 36, p. 1031-1037, dec. 2004.

MINUTTI, C. M. et al. Tissue-specific contribution of macrophages to wound healing. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, 2016. (IN PRESS)

MOUROUZIS, I.; POLITI, E.; PANTOS, C. Thyroid hormone and tissue repair: new tricks for an old hormone? **Journal of Thyroid Research**, v. 2013, p. 1-5, jan. 2013.

PANAITE, P. A.; BARAKAT-WALTER, I. Thyroid hormone enhances transected axonal regeneration and muscle reinnervation following rat sciatic nerve injury. **Journal of Neuroscience Research**, v. 88, p. 1751-1763, sep./nov. 2010.

PANNUNZIO, E. et al. Analysis of the stimulated whole saliva in overweight and obese school children. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 56, p. 32-26, jan./ago. 2010.

PANTOS, C. et al. Acute T3 treatment protects the heart against ischemia-reperfusion injury via TRα1 receptor. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 352, p. 235-241, feb./mar. 2011.

PAPAKOSTAS, I. D.; MACHERAS, G. A. Thyroid hormones and peripheral nerve regeneration. **Journal of Thyroid Research**, v. 2013, p. 1-5, feb./mar. 2013.

REPPLINGER, D. et al. Is Hashimoto’s Thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? **Journal of Surgical Research**, v. 150, p. 49-52, nov. 2007.

RIBEIRO, A. F. C. et al. Efeito da associação hipotireoidismo-castração no osso e nas paratireóides de ratas adultas**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 48, p. 525-534, jun. 2004.

SABIH, D.; INAYATULLAH, M. Managing thyroid dysfunction in selected special situations. **Thyroid Research**, v. 6, p. 1-7, feb. 2013.

SANTOS, G. B. S. et al. Perfil sistêmico e manifestações bucais em pacientes com hipotireoidismo. **Revista Cubana de Estomatología**, v. 26, p. 146-157, jan. 2012.

SARANAC, L. et al. Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? Hormone **Research in Paediatric**, v. 75, p. 157-165, jan. 2011.

SIPONEN, M. et al. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a finnish population: a retrospective case-control study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 110, p. 319-124, sep. 2010.

TIEDE, S. et al. Endocrine controls of primary adult human stem cell biology: thyroid hormones stimulate keratin 15 expression, apoptosis, and differentiation in human hair follicle epithelial stem cells in situ and in vitro. **European Journal of Cell Biology**, v. 89, p. 769-777, jun. 2010.

TOMER, Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. **Thyroid**, v. 20, p. 715-725, jul. 2010.

ZIMMERMANN, E. et al. Tracheal suture in rats with hypothyroidism. Wound healing study. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 24, p. 282-289, jan./apr. 2009.