



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **A SITUAÇÃO DO IODO EM PORTUGAL**

Trabalho submetido por  
**Mariana Galvão Esteveira**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Novembro de 2015**



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **A SITUAÇÃO DO IODO EM PORTUGAL**

Trabalho submetido por  
**Mariana Galvão Esteveira**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Doutor António Lourenço Cunha Monteiro**

**Novembro de 2015**

## **Dedicatória**

À minha querida Mãe e ao meu querido Pai, por sempre acreditarem em mim, pelo apoio incondicional, amizade, motivação e carinho. Por nunca me deixaram desistir e nunca me deixaram a lágrima correr.

## **Agradecimentos**

Chegou a hora que tanto ansiei e desejei!!!

No decorrer de toda a minha formação académica e no contacto com outras pessoas, pude adquirir, desenvolver e enriquecer conhecimentos e partilhar experiências que me contribuíram em muito tanto humana como profissionalmente.

No Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, foi onde iniciei e aprendi a construção e o crescimento de novos alicerces, que me servirão de bases sólidas no meu futuro, quer a nível profissional quer pessoal. Foi assim sem dúvida, o culminar de muitos anos de trabalho, dedicação e persistência.

Com a ajuda e contribuição de muitas pessoas, consegui a realização deste meu sonho e importante projeto da minha vida, às quais desde logo quero expressar os meus sinceros agradecimentos.

Quero agradecer ao meu orientador, Doutor António Cunha Monteiro, pela sua disponibilidade, apoio e confiança.

Nunca esquecendo o grupo de excelentes profissionais, da Farmácia Santa Cruz, pela simpatia com que me receberam diariamente e a forma como manifestaram as suas experiências.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Beatriz Ângelo, que me receberam com extrema simpatia e vontade de ensinar.

Às minhas grandes amigas Ana e Alexandra, pela vossa amizade, espírito de entreatajuda e companheirismo, em todos os momentos que partilhamos sem nunca me deixarem desistir.

Não menos importante, quero por fim agradecer aos meus pais, irmão e avó, que tanto me ajudaram e apoiaram na concretização deste meu sonho e com muita dedicação, carinho e paciência me abriram sempre os braços nos momentos difíceis. Obrigada por terem apostado em mim!

E claro ao Carlos, por todo o amor, carinho e força que me tem dado gratuitamente neste ano tão difícil de completar.

A todos vocês o meu Muito Obrigada!!!!!!

## **Resumo**

O iodo é um oligoelemento essencial à vida, sendo um micronutriente necessário para o bom funcionamento do organismo. Uma vez que não é sintetizado pelo organismo, deverá ser obtido a partir de fontes alimentares ( alimentos ricos em iodo: Peixes, crustáceos, algas; fontes variáveis: Vegetais, carne, leite e seus derivados; alimentos fortificados: sal iodado).

Tem como função essencial a biossíntese das hormonas tiroideias ( $T_3$  e  $T_4$  – triiodotironina e tiroxina, respetivamente), as quais desempenham um papel muito importante no crescimento e desenvolvimento dos nossos órgãos, e principalmente do cérebro. Atuam no crescimento físico e neurológico, no metabolismo basal, na manutenção da temperatura corporal, controlam o metabolismo da oxidação celular, o metabolismo dos lipídios, dos hidratos de carbono, das proteínas, da água e de alguns minerais.

O iodo também é importante no funcionamento de diversos órgãos como o coração, o fígado, rins e ovários.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) manifesta preocupação sobre a carência de iodo sensivelmente desde 1993, recomendando a fortificação universal do sal com iodo.

No entanto, em Portugal a referência de dados sobre este problema era reduzida ou quase nula e os existentes não estavam atualizados, o que foi alterado até há pouco tempo. Entretanto, e através de trabalhos realizados e publicados recentemente, sobre o aporte de iodo em Portugal, sugere-se a necessidade de uma intervenção urgente.

Recentemente já foram iniciados alguns esforços, quer pela Direção Geral de Saúde (DGS) – orientação para a suplementação de mulheres grávidas e lactentes, quer pela Direção Geral da Educação – circular nº3: DSEEAS/DGE/2013 para o uso de sal iodado nas cantinas escolares.

Palavras-chave: ingestão de Iodo; deficiência em iodo; excesso de iodo; tiroide.

## **Abstract**

Iodine is an essential trace element for life, being a micronutrient necessary for the proper functioning of the body. Since it is not synthesized by the body and must be obtained from dietary sources (food rich in iodine: fish, crustaceans, algae, variables sources: vegetables, meat, milk and dairy products, fortified foods: iodized salt).

Its essential function biosynthesis of thyroid hormones (T3 and T4 - Thyroxine and triiodothyronine, respectively), which play a very important role in the growth and development of our organs, especially the brain. They affect the physical and neurological growth, basal metabolism, maintaining body temperature, controlling the metabolism of cellular oxidation, metabolism of lipids, carbohydrates, protein, water and some minerals.

Iodine is also important in the functioning of various organs such as the heart, liver, kidneys, and ovaries.

The World Health Organization (WHO) is concerned about iodine deficiency significantly since 1993, recommending universal fortification of salt with iodine.

However, in Portugal the reference data on this problem was reduced or almost nil and existing were not updated, what has changed until recently. However, and through work and recently published on the iodine intake in Portugal, suggests the need for urgent action.

Recently we have been started some efforts, either by the General Health Directorate (DGS) - Guidance for supplementation of pregnant women and infants, either by the General Directorate of Education - Circular No. 3: DSEEAS / DGE / 2013 for the use of iodized salt in the canteens school.

Keywords: Iodine intake; deficiency in iodine; excess iodine; thyroid.

**Índice geral**

<b>Agradecimentos</b> .....	3
<b>Resumo</b> .....	4
<b>Abstract</b> .....	5
<b>Índice de Figuras</b> .....	7
<b>Índice de Tabelas</b> .....	8
<b>Índice de Gráficos</b> .....	9
<b>1. Introdução</b> .....	10
<b>2. Iodo</b> .....	12
2.1 História .....	12
2.2 Estrutura .....	12
2.3 Propriedades .....	13
2.4 Aplicações .....	14
2.5 A sua distribuição na natureza .....	14
2.6 Inibidores do metabolismo de iodo: “Bociogénicos” .....	17
2.7 Avaliação da concentração e presença no organismo humano .....	17
<b>3. Iodo no Mundo</b> .....	20
3.1 Estratégia Mundial .....	20
3.2 Situação em Portugal .....	23
<b>4. Suplementação de iodo na Gravidez: Sim ou Não</b> .....	26
<b>5. Tiroide</b> .....	27
5.1 Anatomia .....	27
5.2 Síntese das hormonas tiroideias .....	28
5.3 Libertação e transporte das hormonas Tiroxina (T <sub>4</sub> ) e Triiodotironina (T <sub>3</sub> ). .....	30
5.4 Regulação da secreção da hormona Tiroideia .....	31
5.5 Efeitos fisiológicos das hormonas tiroideias .....	32
5.6 Patologias mais comuns da Tiroide .....	34
5.7 Bócio .....	35
5.8 Deficiência em Iodo – Hipotiroidismo .....	37
5.8.1 Cretinismo .....	39
5.9 Excesso em Iodo – Hipertiroidismo .....	40
5.10 Cancro da Tiroide .....	43
<b>6. Iodo radioativo como tratamento</b> .....	44
<b>7. Conclusão</b> .....	45
<b>8. Bibliografia</b> .....	46

## Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> Eixo Hipotálamo – hipófise – tiroide .....	10
<b>Figura 2:</b> Molécula diatómico do Iodo .....	13
<b>Figura 3:</b> Tabela periódica representativa da localização do Iodo .....	13
<b>Figura 4:</b> Iodo sólido (cristais escuros brilhantes) .....	14
<b>Figura 5:</b> Evaporação do Iodo com coloração violeta .....	14
<b>Figura 6:</b> Ciclo do iodo na natureza .....	15
<b>Figura 7:</b> Mapa global da nutrição em iodo 1993 .....	20
<b>Figura 8:</b> Mapa global da nutrição em iodo 2003 .....	21
<b>Figura 9:</b> Mapa global da nutrição em iodo 2007 .....	21
<b>Figura 10:</b> Mapa global da nutrição em iodo 2012 .....	22
<b>Figura 11:</b> Mapa global da nutrição em iodo 2015 .....	22
<b>Figura 12:</b> Estudo mundial da concentração em iodo .....	25
<b>Figura 13:</b> Aspeto anterior da Tiroide .....	27
<b>Figura 14:</b> Células foliculares tiroideias .....	27
<b>Figura 15:</b> Glândulas paratiroides .....	27
<b>Figura 16:</b> Tirosina .....	28
<b>Figura 17:</b> MIT e DIT .....	28
<b>Figura 18:</b> T3 .....	28
<b>Figura 19:</b> T4 .....	28
<b>Figura 20:</b> Representação sumária da formação das hormonas tiroideias .....	29
<b>Figura 21:</b> Biossíntese e secreção das hormonas tiroideias .....	29
<b>Figura 22:</b> Eixo Hipotálamo-hipófise-tiroide .....	31
<b>Figura 23:</b> Representação de Tiroide normal Vs Bócio .....	36
<b>Figura 24:</b> Cintilografia em que se observam os vários nódulos da tiroide .....	37
<b>Figura 25:</b> Hipotiroidismo congénito .....	39
<b>Figura 26:</b> Figura representativa dos sinais e sintomas do hipotiroidismo .....	39
<b>Figura 27:</b> Nanismo .....	40
<b>Figura 28:</b> Músculos oculares inchados e inflamados na doença de Graves .....	42
<b>Figura 29:</b> Olhos salientes na doença de Graves .....	43
<b>Figura 30:</b> Vários tipos de cancro .....	43
<b>Figura 31:</b> Visão de recessão parcial à tiroide .....	43

## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1:</b> Teor em iodo em alimentos com maior quantidade deste .....	16
<b>Tabela 2:</b> Recomendações para ingestão diária de iodo segundo a OMS .....	16
<b>Tabela 3:</b> Critérios de avaliação da ingestão de iodo, com base nos valores de iodúria (valores de referência para crianças e adultos expecto para grávidas e lactantes .....	19

## Índice de Gráficos

<b>Gráfico 1:</b> Diminuição de carência em iodo a nível mundial .....	23
--	----

## 1. Introdução

O iodo é um elemento químico, descoberto em 1811 por Bernard Courtis (Guy E. Abraham – 2006).

É um sólido negro e lustroso, com leve brilho metálico, que sublima em condições normais de pressão e temperatura, formando um gás de coloração violeta. Pode apresentar vários estados de oxidação e portanto pode apresentar-se sob variadas formas químicas, sendo as mais importantes: iodeto (I), iodato (IO<sub>3</sub>) e iodo elementar (I<sub>2</sub>) (Guy E. Abraham – 2006).

O iodo é necessário para um funcionamento saudável da tireóide. Este é acumulado na glândula tiroide, tendo como função a biossíntese das hormonas da tireóide (tiroxina – T<sub>4</sub> e triiodotironina – T<sub>3</sub>), sendo a única via metabólica onde intervém o iodo (Limbert et al. 2010).

As hormonas T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> são responsáveis pela regulação do metabolismo celular, em especial da taxa de metabolismo basal e temperatura corporal, e desempenham um papel determinante no crescimento e desenvolvimento dos órgãos, especialmente do cérebro (Skeaff, S.A. 2011).

A ação das hormonas é regulada por um mecanismo chamado feedback, em que a regulação de uma glândula é dada pelo seu próprio produto final. O feedback é negativo porque o aumento do produto final inibe a atividade da glândula, e se pelo contrário a concentração da hormona baixar a glândula aumenta sua secreção. O organismo serve-se de um mecanismo complexo para ajustar a concentração de hormonas tiroideas presente em cada momento (Figura 1) (Cooper, David S. et al – 2009) (Delange, F - 2012).

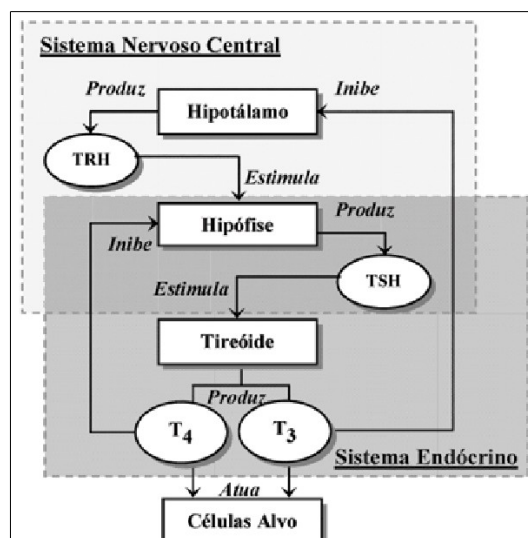


Figura 1 – Eixo Hipotálamo – hipófise – tireóide.

Tanto a falta de iodo como o seu excesso podem resultar em distúrbios no metabolismo da tiróide (Cooper, David S. et al 2009)

As consequências mais importantes da deficiência em iodo, na população em geral, são o bócio e o hipotireoidismo, e nos casos mais graves atraso mental, cretinismo e o aumento da mortalidade neo-natal e infantil. A deficiência materna de iodo aumenta o risco de abortos, complicações na gravidez e infertilidade. Se o feto ou o recém-nascido não forem expostos a hormonas tiroideias em quantidade suficiente, podem apresentar défices cognitivos ( Zimmermann, Michael B. et al - 2015) ( Skeaff, S.A. - 2011).

Existem algumas situações onde podem existir danos provocados pelo excesso de iodo tais como o hipertireoidismo e indivíduos com doenças auto-imunes da tiróide, como a doença de Graves ou tireoidite de Hashimoto. Embora o excesso de iodo não seja favorável, as suas consequências não são tão graves como as do défice de iodo, uma vez que este défice afeta o desenvolvimento humano e pode provocar danos cerebrais permanentes (Zimmermann, Michael B. et al - 2015) ( Skeaff, S.A. - 2011).

A maior parte do iodo vem da alimentação, sendo o peixe, algas e o marisco geralmente uma boa fonte. Assim, o teor de iodo na alimentação condiciona o funcionamento da tiróide, estando entre as principais causas de problemas na tiroide uma alimentação desequilibrada, relacionada principalmente com o consumo inadequado de minerais, como o iodo, o cálcio, o ferro e o selénio ( Linhares, Diana P. S. et al - 2015).

É por isso recomendado optar pelo sal iodado e pela ingestão de peixes e produtos de mar para combater as carências de iodo. Visto o aporte não ser o suficiente pela alimentação torna se necessário a suplementação em iodo e recorrer a alimentos fortificados (Angermayr, L. - 2004).

As necessidades em iodo aumentam desde o nascimento até à adolescência mantendo-se depois constantes no adulto, exceto na gravidez e na amamentação em que as necessidades são maiores (Limbert, E., et al - 2010) (Costeira, M.J., et al.-2009).

Em Portugal não existem dados em abundância mas são suficientes para mostrarem preocupação, revelando uma carência acentuada em iodo, ao longo do continente e ilhas (Direção-Geral da Saúde -2013).

Sendo assim, é pertinente afirmar que a prevenção da carência em iodo é uma medida de extrema importância e urgente, não só para uma melhoria individual do estado de saúde como prevenção de futuras deficiências neo-natais.

## **2. Iodo**

### **2.1 – História**

Este elemento químico, foi descoberto em 1811 na França pelo Químico francês, Bernard Courtois (1777-1838), que na altura estava encarregue de obter potássio para produzir nitrato de potássio –  $\text{KNO}_3$  (salitre). O aparecimento do iodo foi ocasional, Courtois utilizava algas oriundas da costa atlântica de França para extrair potássio. Esta extração era feita das cinzas das algas em tanques próprios e periodicamente estes tanques eram limpos com ácido, pois havia acumulação de uma borra libertada das cinzas. Um dia, quando estavam a limpar os tanques com ácido sulfúrico, ácido este mais forte do que o habitual, verificou-se que subiam fumos de cor violeta e na zona de contacto mais frias, condensavam-se e depositavam-se cristais metálicos escuros. Courtois ao ver aquela situação apercebeu-se de que algo de novo tinha surgido e recolheu uma amostra dos cristais para posteriores estudos. O químico não continuou a sua investigação por falta de financiamento e falta de laboratório. Contudo, dirigiu-a a dois colegas, também químicos, C. Desornes e N. Clement, os quais descreveram o novo material obtido das algas. (Guy E. Abraham - 2006)

Nessa altura, Louis Gay-Lussac, um dos maiores químicos franceses, soube da descoberta e dirigindo-se a Courtois pediu-lhe uma amostra dos cristais. Após intensas investigações, Gay-Lussac deu a conhecer um novo elemento químico de seu nome iodo (do grego “*iodés*” - cor violeta, em referência à cor do vapor libertado pelo elemento) (Guy E. Abraham - 2006).

Desde a sua descoberta que o iodo tem vindo a contribuir para o desenvolvimento da tecnologia química.

### **2.2 Estrutura**

O símbolo identificativo do elemento químico iodo é o I. Tem número atómico 53, o que quer dizer que tem 53 protões no seu núcleo e no estado fundamental, 53 eletrões (Preedy, Victor – 2009).

O iodo é diatómico, ou seja, a sua molécula é formada por uma ligação covalente em que existem dois átomos de iodo a partilhar um par de eletrões (Fig. 2). Pertence ao grupo 17 ou VII A e período 5, é um halogéneo, sendo o menos reativo e eletronegativo de entre os elementos do mesmo grupo e considerado um não metal (Fig.

3). À temperatura ambiente encontra-se no estado sólido (Preedy, Victor -2009).

O iodo não se encontra livre na natureza, existindo 30 isótopos de iodo. O mais estável é o  $^{127}\text{I}$ , sendo a sua massa molar de 126,90 g/mol (Preedy, Victor -2009).

O isótopo  $^{131}\text{I}$ , é iodo radioativo, obtido através de reações ocorridas do elemento Urânio e de extrema importância para a medicina (Preedy, Victor -2009).

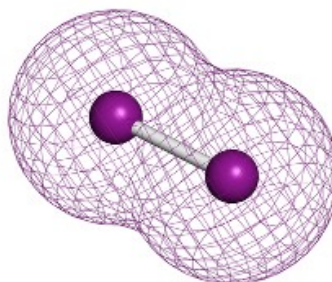


Fig. 2 – Molécula diatômico do Iodo

Fig. 3 – Tabela periódica representativa da localização do Iodo

### 2.3 Propriedades

O iodo, é um sólido altamente volátil e sublima à temperatura ambiente, ou seja, passa diretamente do estado sólido para o estado gasoso. apresentando cristais escuros com brilho metálico (Fig. 4). Para conseguir obter o estado liquido do iodo, é necessário aquecê-lo muito lentamente, sendo o seu ponto de fusão  $113,8^{\circ}\text{C}$  e o seu ponto de ebulição  $183^{\circ}\text{C}$ . Quando sofre evaporação, o iodo transforma-se num gás de coloração violeta com odor forte (Fig. 5). É pouco solúvel em água, mas dissolve-se facilmente em clorofórmio, dissulfeto de carbono e tetracloreto de carbono, gerando soluções de cor violeta (Preedy, Victor -2009).

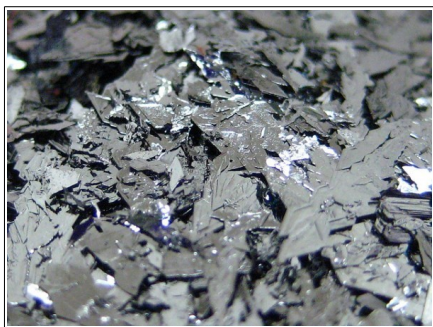


Fig. 4 – Iodo sólido (cristais escuros brilhantes)

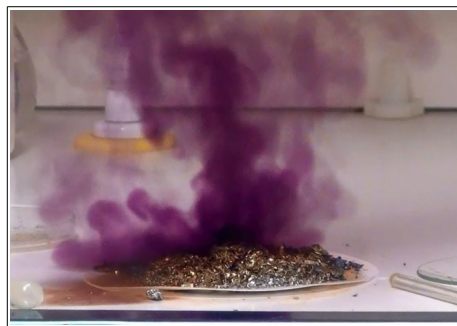


Fig. 5 – Evaporação do Iodo com coloração violeta

## 2.4 Aplicações

Este elemento químico tem variadas aplicações nomeadamente:

- ✓ em fotografias sob a forma de iodeto de potássio(KI);
- ✓ na medicina interna, por exemplo iodetos como a tiroxina que contém iodo;
- ✓ utilização de iodeto de potássio misturado com cloreto de sódio (sal comum), fiando o sal comum iodado previne o aparecimento de bócio endémico, doença causada pelo défice de iodo na alimentação;
- ✓ O iodo é utilizado em lâmpadas de filamento de tungsténio para aumentar a sua vida útil;
- ✓ é usado na forma de isótopo radioativo ( $^{131}\text{I}$ ) para estudos da glândula tiroideia e usado na terapia de doenças da tiroide (Preedy, Victor -2009).

## 2.5 A sua distribuição na natureza

Quanto às suas fontes, o iodo é muito raro e encontra-se na natureza sob a forma de iodeto (I), iodato ( $\text{IO}_3$ ) e iodo elementar ( $\text{I}_2$ ). É encontrado em quantidades extremamente variáveis nos alimentos e na água doce, mas em quantidades relativamente constantes na água salgada. As algas e os frutos do mar, tais como moluscos bivalves, lagostas, ostras, sardinhas e outros peixes de água salgada são ricos em iodo porque o mar contém um teor em iodo considerável, cerca de 50  $\mu\text{g/litro}$  (Tabela

1) (Preedy, Victor -2009) (Linhares, Diana P. S. et al -2015).

Existe o ciclo do iodo na natureza em que os iões iodetos na água do mar, são oxidados a iodo elementar, o qual volatiliza para a atmosfera e é retornado para o solo através da chuva (Fig. 6). No entanto, este ciclo do iodo em muitas regiões é lento e incompleto, deixando os solos secos, sem água e por sua vez escassos em iodo. Os produtos cultivados nesses solos têm menor teor em iodo, e os seres humanos e os animais que consomem estes alimentos cultivados nestes solos pobres, ficam com uma alimentação deficiente neste elemento. Pode -se dizer que os animais produtores de leite e ovos ficam com carências neste micronutriente (Linhares, Diana P. S. et al -2015).

Assim, usar como tempero sal iodado é uma das melhores opções, pois é a melhor fonte de iodo e garante a presença deste elemento, de extrema importância na nossa dieta. Mas há que ter moderação no seu consumo, pois tal como o sal de cozinha, este em excesso também acarreta efeitos indesejáveis (Linhares, Diana P. S. et al -2015).

A disponibilidade do iodo na natureza diverge significativamente por zona geográfica. A deficiência é especialmente associada a zonas montanhosas (Himalaia, Alpes) e áreas de inundações frequentes, mas em muitas outras áreas também são escassas (África Central, Ásia Central e grande parte da Europa). Os solos argilosos e aluviais são os mais ricos e os de granito os mais pobres neste oligoelemento (Linhares, Diana P. S. et al -2015) (IGN – Iodine Global Network).

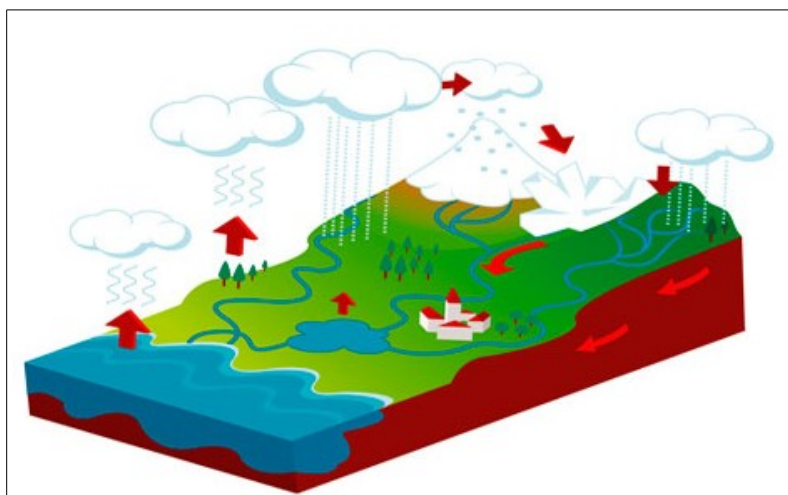


Fig. 6 – Ciclo do iodo na natureza

A deficiência de iodo em populações que residam em áreas com menor teor em

iodo irá sempre persistir até que este entre na cadeia alimentar através da adição nos alimentos (por exemplo, iodização de sal) ou introdução na dieta, de alimentos produzidos fora da área onde a carência é pronunciada (Direção-Geral da Saúde -2013) (IGN – Iodine Global Network).

Relativamente às necessidades de iodo, estas diferem nas várias idades, aumentando desde o nascimento até à adolescência, mantendo-se depois constantes no adulto. Na gravidez e na amamentação as necessidades são maiores (Tabela 2) (Direção-Geral da Saúde - 2013).

<b>Alimentos</b>	<b>µg/100g</b>
1g de sal iodado	10-40
Atum, cavala e ostra	50-60
Camarão	130
Bacalhau fresco	170
Sardinha e Mexilhão	95-100

Tabela 1 – Teor em iodo em alimentos com maior quantidade deste – adaptado DGS

<b>Idade ou Grupo Populacional</b>	<b>OMS/DDR (µg/dia)</b>
Crianças 0-5 anos	90
Crianças 6-12 anos	120
Adultos > 12anos	150
Gravidez	250
Lactação	250

Tabela 2 – Recomendações para ingestão diária de iodo segundo a OMS

De uma forma geral, a exposição ao iodo pode provir de muitas outras fontes, como por exemplo água potável extraída de aquíferos desinfetados com iodo; a eritrosina é um corante vermelho, rico em iodo na sua constituição, utilizado em alimentos; cosméticos; produtos dietéticos (por exemplo à base de algas que contém grande quantidades de iodo); suplementos alimentares que muita vezes contém iodo; meios de contraste para Raio-X em medicina; medicamentos (por exemplo a amiodarona, um antiarrítmico); produtos de fertilização e produtos iodados usados para desinfetar as tetas dos animais e os canais por onde é extraído o leite . Assim pode-se verificar que existem muitas outras fontes ambientais de iodo as quais na maioria deles não são reconhecidos (Preedy, Victor -2009) (IGN – Iodine Global Network).

## **2.6 Inibidores do metabolismo de iodo: “Bociogénicos”**

O termo “bociogénico”, designa-se a substâncias alimentares que interferem com o metabolismo da tiroide que podem agravar o efeito da deficiência em iodo.

Os alimentos incluindo o repolho, couve, couve-flor, brócolos, nabo, nabiça, alface, abobora contém glicosinolatos na sua constituição, estes sofrem hidrólise e formam metabolitos que em estudos, mostraram ser redutores da capacidade de absorção de iodo pela tiroide. Da mesma forma a mandioca, feijão, sementes de linho, sorgo e batata doce contém glicosídeos cianogénicos que são metabolizados a tiocianatos e também têm capacidade de competir com o iodo pela captação da tiroide (Kaganov, Boris et al. - 2015) (Judprasong K. et al - 2015)

## **2.7 Avaliação da concentração e presença no organismo humano**

Para se poder avaliar a concentração de iodo a melhor maneira é determinar a quantidade de iodo na urina. Mais de 90% do iodo ingerido é excretado na urina. Assim, a concentração mesmo em amostras ocasionais, é um bom marcador para a nutrição em iodo. A concentração de iodo urinário médio entre 100 a 200 µg/litro é o ideal para a população adulta (Tabela 3). Existem outras vias representativas da excreção em iodo, como por exemplo, as fezes, o leite materno e o suor, mas a iodúria é proporcional à quantidade plasmática, sendo provavelmente um ótimo marcador do teor de iodo no organismo (Cardoso JN – 2009).

O iodo é um oligoelemento essencial para o organismo humano o qual deve ser ingerido regularmente com a alimentação e é de extrema importância, pois previne doenças na glândula tiroideia.

O iodo, como componente estrutural, é o principal requisito para a síntese das hormonas da tiróide e respetiva regulação. A deficiência em iodo leva à diminuição da produção hormonal da tiróide, resultando em proliferação celular, o bócio está relacionado com o aumento da secreção de TSH. Esta estimula o crescimento e atividade metabólica das células foliculares da tiróide, estimulando cada célula para o aumento da captação de iodo e síntese e secreção da hormona da tiróide. Este processo tende a conservar a quantidade de iodo e conseqüentemente manter o funcionamento normal da tiróide. Portanto, o aumento da glândula da tiróide começa como uma hiperplasia adaptativa à baixa ingestão de iodo (Preedy, Victor -2009).

O iodo elementar ( $I_2$ ) é reduzido a ião iodeto ( $I^-$ ) no lúmen gastrointestinal e a

sua absorção para a corrente sanguínea, ocorre ao longo de todo o trato gastrointestinal. Este é também absorvido a partir do trato entérico ligado a aminoácidos. Em casos de má absorção intestinal verifica-se uma diminuição da sua absorção. A distribuição celular do ião iodeto é similar à do ião cloreto, sendo largamente extracelular. No entanto, o seu volume de distribuição é superior ao volume extracelular, havendo várias razões que justifiquem esta grande distribuição. A primeira é pelo facto de o iodo estar numa concentração semelhante quer no interior dos glóbulos vermelhos quer no plasma. A segunda é porque o iodo é marcadamente acumulado na glândula tiróide (corresponde a 80 % do iodo do organismo). Finalmente, pelas concentrações de iodo nas secreções gástricas e salivares excederem as suas concentrações nos fluidos extracelulares (David S. Cooper, Paul W. Landenson – 2012).

A concentração no plasma de iodo inorgânico é menos de 1 µg/100 mL e constitui apenas 10 a 20 % da concentração total. As hormonas da tiróide são as responsáveis pela maior parte do iodo presente no plasma (David S. Cooper, Paul W. Landenson – 2012).

No que diz respeito ao metabolismo do iodo, este ocorre sobretudo ao nível da glândula tiróide, processo do qual resulta a biossíntese das hormonas T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>. A principal via do metabolismo do iodo que ocorre fora da glândula tiróide envolve o catabolismo das hormonas T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, resultante das reações de deiodinação, da quebra da ligação éter da tiroxina, da desaminação oxidativa e descarboxilação da cadeia lateral das iodotironinas, e ainda, da conjugação do grupo hidroxilo do anel aromático das iodotironinas com o ácido glucurónico e sulfato (David S. Cooper, Paul W. Landenson – 2012).

O processo de desaminação oxidativa e descarboxilação da alanina da cadeia lateral das iodotironinas representam cerca de 2 e 14 % do turnover da T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, respetivamente. As enzimas responsáveis por este mecanismo ainda não estão bem caracterizadas. Os produtos resultantes da desaminação oxidativa e descarboxilação da cadeia lateral das iodotironinas sofrem por sua vez deiodinação e conjugação com o ácido glucurónico e sulfatos (David S. Cooper, Paul W. Landenson – 2012).

Apesar de ser essencial no funcionamento do organismo humano, o excesso ou défice de iodo produz efeitos que podem ser prejudiciais à saúde humana (David S. Cooper, Paul W. Landenson – 2012) (Zimmermann, Michael B. et al – 2015).

Assim, as hormonas da tiroide são essenciais para o desenvolvimento dos vários órgãos, especialmente o cérebro, o crescimento das crianças e para regulação de funções tão importantes como a frequência cardíaca e temperatura corporal (Zimmermann, Michael B. et al – 2015).

Concentração de iodo na urina (iodúria, µg/L)	Ingestão de iodo	Classificação
<20	Insuficiente	Deficiência de iodo severa
20-49	Insuficiente	Deficiência de iodo moderada
50-99	Insuficiente	Deficiência de iodo severa leve
100-199	Adequada	Adequada
200-299	Acima do recomendado	Podem representar valores adequados para mulheres grávidas ou lactentes, no entanto podem ser considerados valores de risco para a população em geral
≥300	Excessiva	Risco de complicações (hipertiroidismo induzido pelo iodo, doença tiroideia autoimune)

Tabela 3 – Critérios de avaliação da ingestão de iodo, com base nos valores de iodúria (valores de referência para crianças e adultos excepto para grávidas e lactantes – adaptado DGS)

### 3. O Iodo no Mundo

Como já foi referido, o iodo é um micronutriente essencial para a vida humana, não sendo produzido pelo nosso organismo, deve ser obtido pelas fontes externas, nomeadamente alimentos e/ou suplementos (IGN – Iodine Global Network).

A deficiência em iodo ocorre pelo simples facto de uma ingestão baixa neste elemento, o que acontece em regiões onde o solo é deficiente em iodo (IGN – Iodine Global Network).

Analisando várias pesquisas e estudos pode-se verificar, que em 1993 existam áreas do mundo gravemente afetadas pela deficiência em iodo (IGN – Iodine Global Network).

Este défice afeta aproximadamente dois biliões de pessoas em todo o mundo, sendo a incidência no Pacífico Ocidental, Sudeste da Ásia e África (Fig.7). Apenas na Índia, cerca de 100 milhões de pessoas sofrem com a deficiência (IGN – Iodine Global Network).

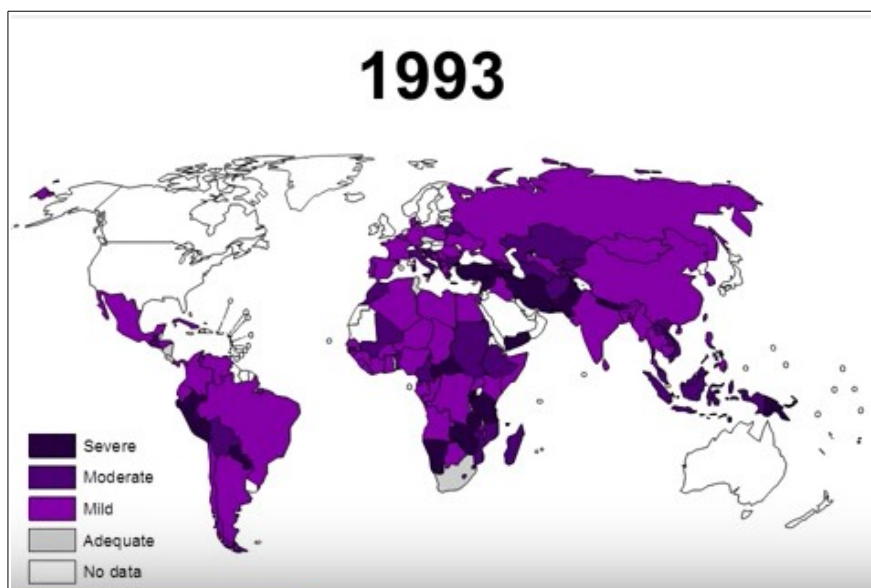


Fig. 7 – Mapa global da nutrição em iodo 1993 – 110 países com deficiência em iodo

#### 3.1 Estratégia Mundial

Perante esta observação a nível mundial, o grupo técnico consultivo relativo à nutrição de iodo, constituído pela IGN, UNICEF e OMS avaliaram, recomendaram e monitorizaram os países mais problemáticos para melhorar o panorama a nível mundial (IGN – Iodine Global Network).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) expressa a sua preocupação sobre este tema, pelo menos desde 1993, recomendando uma medida que considera de baixo custo e de elevada eficácia, a fortificação universal do sal com iodo (WHO/UNICEF/ICCIDD -1994).

Depois destas medidas o número de países com deficiência em iodo caiu drasticamente nas duas décadas, como se pode observar pelos mapas seguintes (Figs. 8, 9, 10 e 11) (IGN – Iodine Global Network):

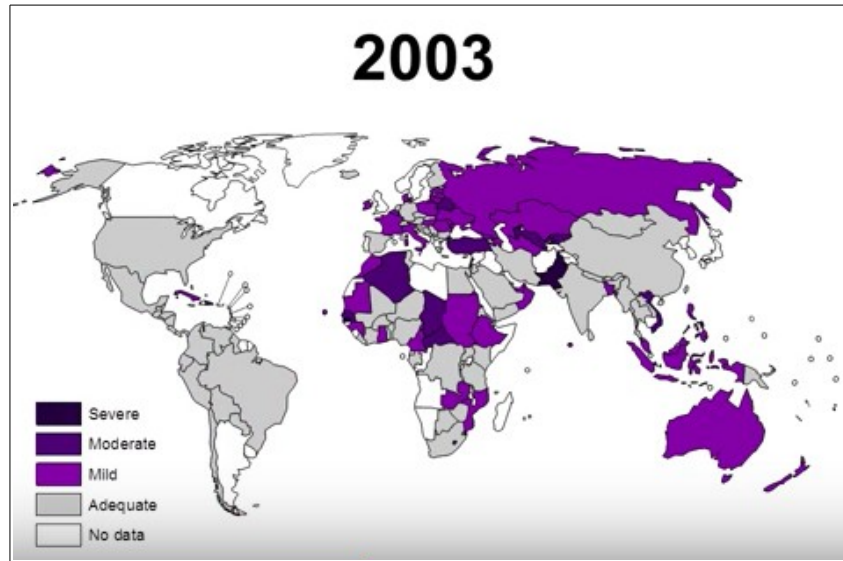


Fig. 8 – Mapa global da nutrição em iodo 2003 – 54 países com deficiência em iodo

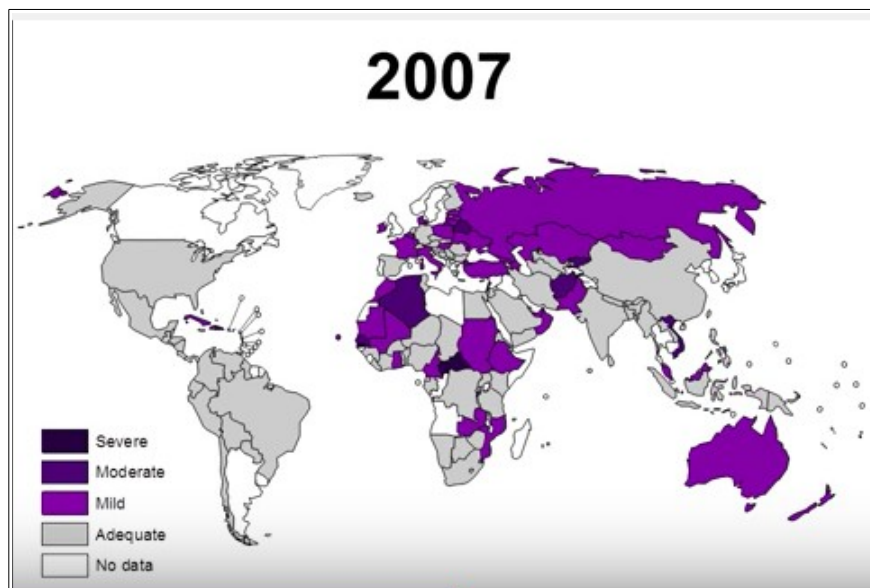


Fig. 9 – Mapa global da nutrição em iodo 2007 – 47 países com deficiência em iodo

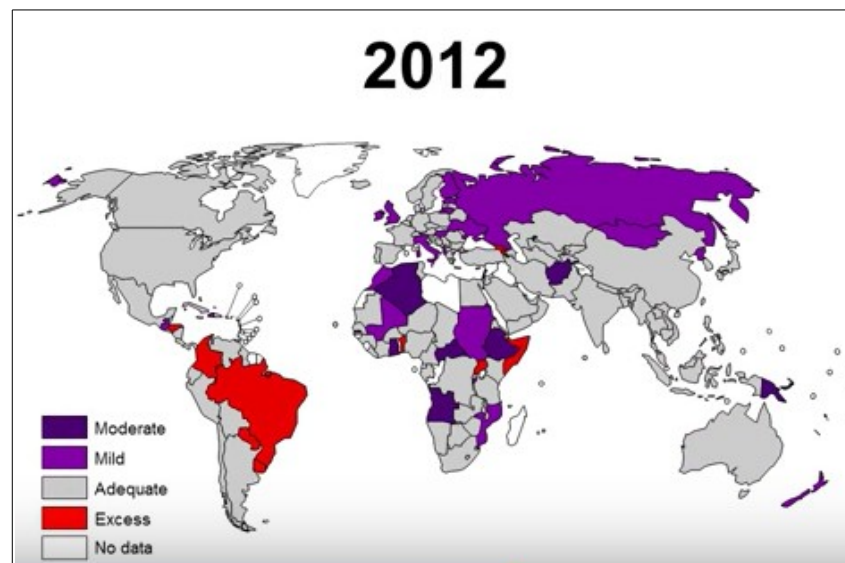


Fig. 10 – Mapa global da nutrição em iodo 2012 – 5432 países com deficiência em iodo

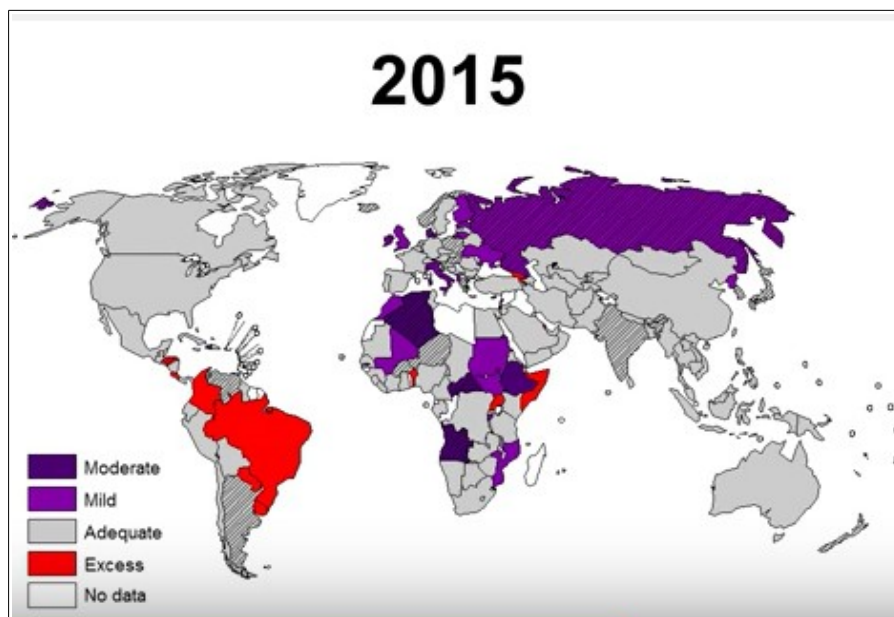


Fig. 11 – Mapa global da nutrição em iodo 2015 – 25 países com deficiência em iodo

Como se pode observar no gráfico sob mencionado, o número de países com deficiência em iodo caiu de 110 para 25 países em duas décadas de constante interesse e monitorização por parte da OMS e ING (Gráfico 1). Esta última, tem um papel muito importante no restabelecer da normalização de iodo a nível mundial, pois o lema desta organização é atingir um mundo onde todas as pessoas tenham um aporte de iodo ideal e em que todas as crianças alcancem o seu potencial cognitivo completo. Apoiam todos os programas globais e nacionais de iodo, trabalhando com todas as entidades, públicas,

privadas, científicas e até cívicas interessadas. São apoiantes da iodização do sal ser universal, como sendo a solução mais rentável e sustentável para a prevenção de distúrbios por deficiência em iodo (IGN – Iodine Global Network).

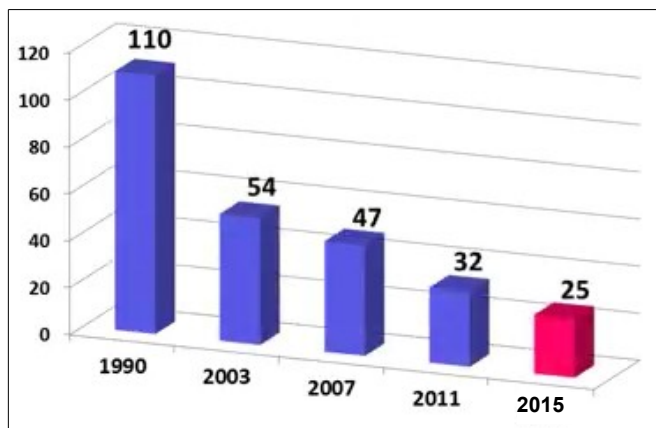


Gráfico 1 – Representação gráfica da diminuição de carência em iodo a nível mundial

Em 2010, a organização EURRECA, aderiu o iodo aos dez micronutrientes com maior notoriedade no que respeita às recomendações nutricionais, uma vez que o teor deste mineral na alimentação por si só não chegava para suprir as necessidades diárias em iodo, sendo essencial recorrer a alimentos fortificados, aos quais se adiciona iodo ou usando produtos de suplementação em iodo (DGS - 2013)

### 3.2 Situação em Portugal

Os poucos estudos feitos em Portugal Continental e Ilhas, são muito recentes e não existem muitos dados, mas consegue-se reter o mais importante que é a escassez de iodo em grávidas e crianças (Cardoso JN et al – 2009) (Costeira, M.J., et al. - 2009).

Estes estudos revelam ser nas populações de risco, nomeadamente grávidas e crianças, em que o défice de iodo é maior. Cerca de 80% das grávidas portuguesas têm níveis de ingestão de iodo abaixo do recomendado, sendo que 20% apresentam níveis muito baixos e que 46,9 % das crianças portuguesas, entre os seis e os doze anos, apresenta níveis de iodo abaixo do recomendado (Zimmermann, Michael B. et al. 2015)

Segundo o estudo realizado no Interior, no Litoral e nas Ilhas, a 3631 grávidas em 17 maternidades, verificou-se que o teor em iodo nas suas alimentações era insuficiente, tendo como base as recomendações da OMS. Avaliou-se que 83% das grávidas do Continente consumiam menos iodo do que era recomendado e apenas 17%

tinham valores de iodúria adequados. As iodúrias obtidas nas Ilhas eram significativamente inferiores às obtidas no Continente. Na Madeira 92% das grávidas apresentavam níveis inadequados e nos Açores a percentagem de grávidas com iodúrias insuficientes ascendia a 99% (Zimmermann, Michael B. et al. - 2015) (Diana Paula Silva Linhares et al. - 2015)

Outro estudo realizado na região do Minho demonstrou que mulheres em idade fértil e grávidas apresentavam deficiência de iodo com uma mediana de excreção de iodo na urina  $<75\mu\text{g/L}$ . Verificou-se, igualmente, a existência de bócio em 14% das grávidas. Os mesmo investigadores, na mesma região, realizaram outro estudo tendo como base o perfil das hormonas tiroideias durante a gravidez, onde se detetou não ser o adequado para suprir as necessidades do feto (Costeira, M.J., et al. - 2009).

Também um outro estudo foi elaborado na zona de Oleiros, este para determinar a prevalência de Bócio endémico. Foi realizado em 699 crianças com idades escolares, onde se identificou pelos índices obtidos a prevalência de bócio, cujos valores são característicos de comunidades de regiões endémicas. Com base nos valores de prevalência de bócio e de iodúria encontrados, a área de Oleiros, ficou referida como zona endémica de baixa a moderada gravidade (Mendes H, Zagalo-Cardoso JA - 2002 ) (Carvalho FD - 1977)

Com estes estudos, recentes e pertinentes a DGS iniciou alguns esforços para suprir esta falta de iodo na alimentação principalmente nas grávidas e lactantes com a implementação de uma Orientação do aporte em iodo para mulheres na pré-conceção, gravidez e amamentação e também nas crianças com a Circular nº3: DSEEAS/DGE/2013 para o uso de sal iodado nas cantinas escolares (Direção-Geral da Educação -2013).

De acordo com esta orientação a utilização de sal iodado (20-40 mg de iodo por quilo de sal) é uma prática comum e segura, cobrindo já 2/3 da população mundial, e que poderá suprimir a necessidade de suplementação específica nas grávidas e lactentes

Em Portugal, o consumo médio aproximado de sal é de 2g/dia/pessoa, o que significa que se o sal fosse fortificado haveria uma ingestão de 50  $\mu\text{g}$  de iodo.

Estratégias futuras, serão então: a iodização do sal comum aplicado a toda a população, e suplementar com iodo as mulheres em início de gravidez que estejam em situação de risco, procurando dar uma resposta eficaz a quem necessita (DGS – 2013).

Através do estudo feito pela instituição *Iodine Global Network*, avalia-se que Portugal, em comparação com os outros países do mundo está numa posição estável em relação à ingestão de iodo pela sua população (Fig 12). Mas, como já foi supra escrito, esta investigação, não pode deixar a população portuguesa tranquila. Fazendo face aos

estudos elaborados a nível nacional, existem ainda regiões que carecem de monitorização e ajuda, para implementar boas práticas relativas a uma alimentação rica em iodo (IGN – Iodine Global Network).

Country or territory	Total population 2014 (000)	Households consuming iodized salt (%) <sup>1</sup>	Median UIC (µg/L) <sup>2-4</sup>	Survey date	Country iodine status	Iodine deficiency unprotected infants (000)
Mozambique	26'473	25.1	97	2012	Insufficient	745
Myanmar	53'719	68.8	124	2006	Adequate	288
Namibia	2'348	57.4	216*	1998-1999	More than adequate	25
Nauru	10	-	-	-	N/A	-
Nepal	28'121	80	193	2007	Adequate	119
Netherlands	16'802	-	154*	1995-1996	Adequate	-
New Zealand	4'551	-	113	2010-2011	Adequate	-
Nicaragua	6'169	96.8	196	2007	Adequate	4
Niger	18'535	18.6	270*	1998	More than adequate	699
Nigeria	178'517	79.8	130	2004-2005	Adequate	1'420
Norway	5'092	-	104*	1999-2001	Adequate	-
Oman	3'926	68.5	191	2014	Adequate	23
Pakistan	185'133	69.1	124	2011	Adequate	1'423
Palau	21	-	-	-	N/A	-
Palestinian State	4'436	76.6	193	2013	Adequate	30
Panama	3'926	-	254	2010	More than adequate	-
Papua New Guinea	7'476	91.9	170	2005	Adequate	17
Paraguay	6'918	93.4	352	2010	Excessive	11
Peru	30'769	88.3	262	2009	More than adequate	70
Philippines	100'096	44.5	168	2013	Adequate	1'322
Poland	38'221	-	112	2009-2011	Adequate	-
Portugal	10'610	-	106	2010	Adequate	-

Fig. 12 – Estudo mundial da concentração em iodo – adaptado IGN – Iodine Global Network

#### **4. Suplementação de Iodo na Gravidez: Sim ou Não**

Uma vez que a carência de iodo durante a gravidez e durante o crescimento acarreta graves distúrbios cognitivos e motores, é de extrema importância toda a dedicação que a Direção Geral de Saúde possa dar a este problema.

Na minha visão, a ideal conduta irá ficar a cargo dos médicos, orientadores de cada mulher que queira engravidar. Terá de se ter em conta a iodúria, sendo que este parâmetro será mais um a analisar aquando do pedido de análises específicos para esta etapa. Embora o excesso de iodo seja indesejável as suas consequências não são tão graves como as do défice de iodo, porque estas afetam o desenvolvimento humano e podem provocar danos cerebrais permanentes. Contudo, também não será produtora sobrecarregar o organismo da mulher em iodo se esta tiver níveis saudáveis no organismo. Claramente terá que se analisar toda a história clínica e alimentar da mulher e só depois se irá suplementar ou não com iodo (Yarrington, C. et al. - 2011)

Assim este objetivo da DGS, embora muito importante, poderá ser desnecessário posteriormente, uma vez que o quadro ideal será haver um aporte adequado de iodo na alimentação e todas as mulheres antes de engravidarem terem uma apropriada reserva em iodo evitando a sua suplementação, conseguindo durante a gestação do feto e posteriormente, na amamentação transmitir o teor de iodo necessário para suprir as necessidades adequadas (Zimmermann, Michael B. et al. - 2015)

## 5. Tireoide

### 5.1 Anatomia

Apesar do seu pequeno tamanho, a glândula da tireoide é uma das maiores glândulas endócrinas do corpo. Localiza-se no pescoço, em frente à traqueia e tem como estrutura dois lobos, um esquerdo e outro direito (daí a sua designação de borboleta) unidos na linha média pelo istmo que cobre as cartilagens traqueais. A tireoide apresenta uma tonalidade vermelha escura, sendo envolta por uma cápsula. (Fig. 13) (David S. Cooper – 2012).

Na glândula tiroideia, podem-se observar a olho nu, pequenos nódulos sensivelmente salientes em toda a sua extensão, sendo as unidades estruturais denominadas de folicúlos, revestidos por epitélio simples de células tiroideias foliculares cubóides, as quais são preenchidas por uma substância secretora chamada de colóide. Aqui é armazenada uma proteína dimérica produzida pelas células foliculares designada de tiroglobulina que é utilizada na sua totalidade dentro da glândula tiroideia e onde ficam armazenadas as hormonas tiroideias depois de formadas (Fig. 14). Intimamente ligada à tireoide estão as glândulas paratiroides (Fig. 15) (David S. Cooper – 2012) (Serkadis M. Getahun e Fung-Lung Chung – 1999) (Francis S. Greenspan - 2001)



Fig. 13 – Aspeto anterior da Tireoide

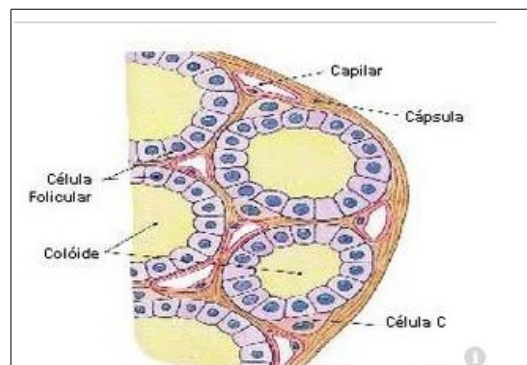


Fig.14 – Células foliculares tiroideias

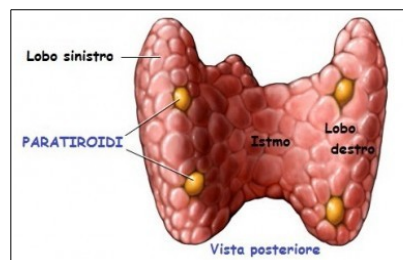


Fig. 15 – Glândulas paratiroides

## 5.2 Síntese das hormonas da Tiroide

Todo o mecanismo começa dentro do retículo endoplasmático e no complexo de Golgi das células epiteliais cuboides. Aqui é sintetizada uma glicoproteína, denominada tiroglobulina. Esta é composta por cerca de 70 aminoácidos de tirosina (Fig.16) que se irão combinar com o iodo formando uma solução aquosa – coloide, que é secretado dentro dos folículos (David S. Cooper – 2012) (Mário Vaisman et al. - 2004)

Este iodo é chegado ao organismo através da alimentação, é absorvido no duodeno e seguido para o sangue. Encontra-se também, a nível dos fluidos extracelulares tais como a saliva, secreções gástricas e glândulas mamarias (David S. Cooper – 2012).

Chegado ao sangue as células foliculares da glândula tiroideia captam para o seu interior o iodeto que sofre a ação da enzima tiroperoxidase e do peróxido de hidrogénio oxidando-o, passando para a membrana apical. Nesse local, o iodo associa-se aos resíduos de tirosina da tiroglobulina, no carbono 3, forma a 3-monoiodotirosina (MIT), quando outro iodo se liga, no carbono 5, forma a 3,5-diiodotirosina (DIT) (Fig. 17) (David S. Cooper – 2012) (Silveira, Jamile C. e Kopp, Peter A.- 2015) (Mário Vaisman et al. - 2004).

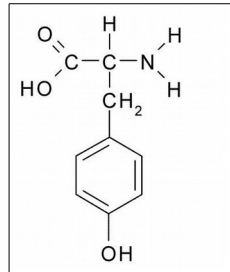


Fig. 16 - Tirosina

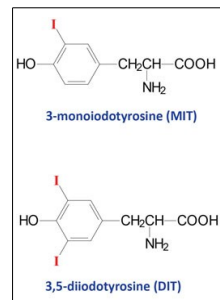


Fig. 17 – MIT e DIT

Estes MIT e DIT interagem e formam as hormonas tiroideias triiodotironina - T<sub>3</sub> e tiroxina – T<sub>4</sub>. Uma molécula MIT acoplada a uma molécula DIT dá origem à hormona T<sub>3</sub>; duas moléculas DIT acopladas uma com a outra dão origem à hormona T<sub>4</sub>. (Fig.18, 19 e 20) (David S. Cooper – 2012) (Silveira, Jamile C. e Kopp, Peter A.- 2015) (Mário Vaisman et al. - 2004) (Serkadis M. Getahun e Fung-Lung Chung - 1999)

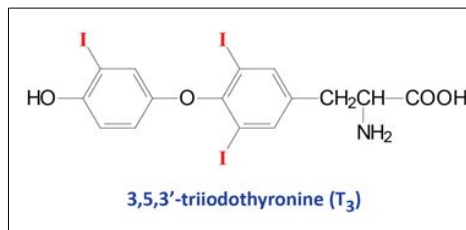


Fig. 18 – T<sub>3</sub>

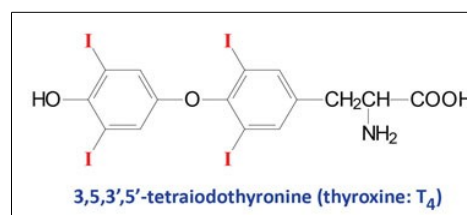


Fig. 19 – T<sub>4</sub>

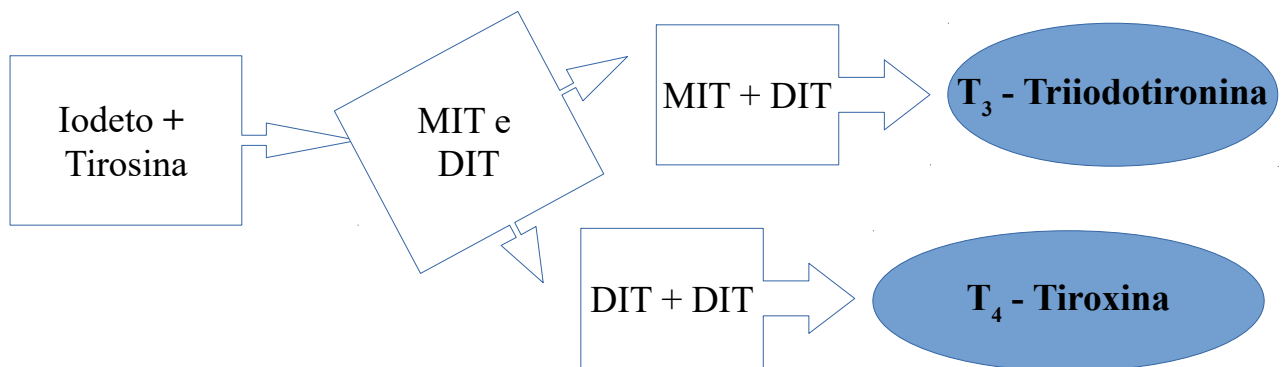


Fig. 20 – Representação sumária da formação das hormonas tiroideas

Neste momento estão formadas as hormonas  $T_3$  e  $T_4$ , sendo armazenadas no interior das moléculas de tiroglobulina, que consoante a necessidade passam por endocitose para as células foliculares. Aqui a tiroglobulina funde-se com os lisossomas formando endossomas com função proteolítica, que a digere e são então libertadas as MIT, DIT e as hormonas tiroideas para o exterior do fólculo, sendo que as hormonas  $T_3$  e  $T_4$  livres vão para a corrente sanguínea. O iodo das MIT e DIT é removido pela enzima deiodinase e vai ser reutilizado no citoplasma para nova síntese hormonal (Fig. 21) (David S. Cooper – 2012) (Silveira, Jamile C. e Kopp, Peter A.- 2015) (Mário Vaisman et al. - 2004) (Serkadis M. Getahun e Fung-Lung Chung - 1999)

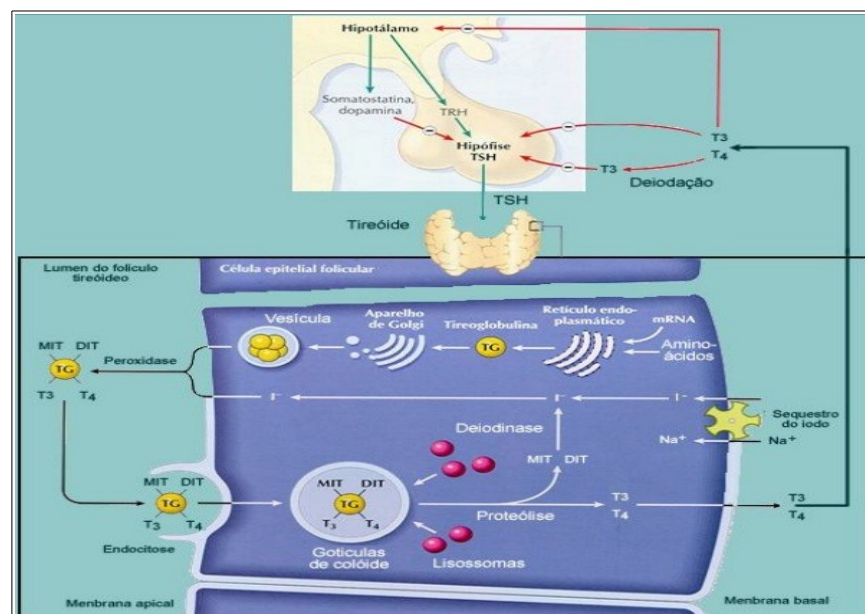


Fig. 21 – Esquema representativo da biossíntese e secreção das hormonas tiroideas

### **5.3 Libertação e transporte das hormonas Tiroxina (T<sub>4</sub>) e Triiodotironina (T<sub>3</sub>)**

Na superfície da membrana apical das células foliculares, existem microvilosidades denominadas pseudópodos, que captam pequenas quantidades de coloide, que por endocitose o transportam para dentro das células foliculares. Estes coloides são compostos de moléculas de tiroglobulina que se fundem com lisossomas no citoplasma e digerem estas moléculas, libertando as hormonas tiroideias T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> na sua forma livre. Assim, as hormonas tiroideias difundem-se através da célula tiroideia para os capilares adjacentes, onde vão ser libertados para o sangue. Neste processo há sempre uma maior produção de hormona T<sub>4</sub> do que T<sub>3</sub>, numa proporção mais ou menos de 80% para 20% (David S. Cooper – 2012) (Silveira, Jamile C. e Kopp, Peter A.- 2015).

As hormonas tiroideias são lipossolúveis, atravessam as membranas facilmente e ligam-se a recetores intracelulares, a sua composição química influencia a forma como elas são transportadas na circulação sanguínea. Estas são muito hidrofóbicas e necessitam de ligação a uma proteína para não ficarem agarradas às paredes vasculares.

Assim, chegadas à corrente sanguínea, as hormonas ligam-se a proteínas plasmáticas designadas de globulina transportadora de tiroxina – TBG e pré-albumina de ligação à tiroxina. Normalmente estas proteínas transportadoras protegem as hormonas contra a sua destruição e quando necessário libertam-nas para que exerçam as suas funções. Estas proteínas têm maior afinidade de ligação com a hormona T<sub>4</sub>, ficando uma menor quantidade desta hormona em circulação e a hormona T<sub>3</sub> circula principalmente livre, sendo estas livres as responsáveis por controlar o nosso metabolismo (David S. Cooper – 2012) (Silveira, Jamile C. e Kopp, Peter A.- 2015)

Nas células onde as hormonas tiroideias vão exercer a sua função, existem recetores intracelulares específicos, que são macromoléculas encontradas no citosol ou em membranas intracelulares em que se ligam moléculas sinalizadoras, que conseguem atravessar a membrana da célula alvo. Existem vários recetores destas hormonas em diversos órgãos, tendo efeitos tão diferentes consoante o tecido alvo (David S. Cooper – 2012) (Silveira, Jamile C. e Kopp, Peter A.- 2015).

Contudo, estes recetores só reconhecem a hormona T<sub>3</sub> e esta estando livre tem maior facilidade de ligação com o recetor da célula. Visto que a hormona T<sub>4</sub>, está na sua maioria ligada ao transportador, dificilmente consegue alcançar os órgãos e tecidos, logo terá de se desligar do seu transportador para se converter na forma apropriada. Este processo acontece, com cerca de 90% da hormona T<sub>4</sub> livre, que é transformada, pela enzima 5' monodesiodase em triiodotironina, nos rins (David S. Cooper – 2012).

## 5.4 Regulação da secreção das hormonas Tiroideias

A atividade da glândula tiroideia é regulada por hormonas produzidas pelo hipotálamo e pela hipófise. Estas reconhecem os níveis sanguíneos, maiores ou menores, das hormonas tiroideias e assim estimulam a glândula a segregar hormonas consoante a necessidade. Se os níveis de  $T_3$  e  $T_4$  estiverem diminuídos, o hipotálamo estimula a produção da hormona libertadora de tirotrófina – TRH, dá sinal à adeno-hipófise e esta liberta a hormona estimulante da tiroide – TSH, fazendo com que haja maior captação de iodo pelas células foliculares da tiroide, maior libertação de vesículas de tiroglobulina e por sua vez maior produção de hormonas a nível da tiroide, até refazer os níveis normais. Se por outro lado, se verificar que os níveis hormonais da tiroide estão em excesso, o hipotálamo estimula a produção de somatostatina, que informa a adeno-hipófise a segregar menos TSH e assim diminuir a captação de iodo pelas células foliculares, diminuição das vesículas de tiroglobulina, dando origem a menor secreção de hormonas  $T_3$  e  $T_4$ . Este mecanismo designa-se por “feedback” entre o eixo hipotálamo-hipófise-tiroide (Fig. 22) (David S. Cooper – 2012) (Jenny Louise Conroy,Anthony G. Schneiders – 2004).

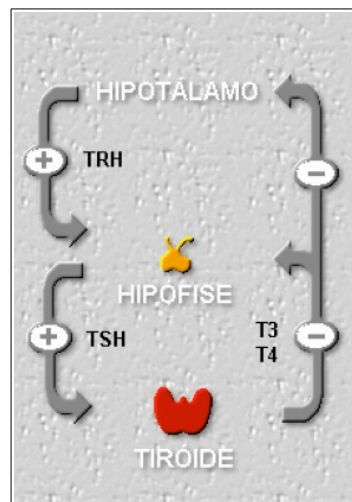


Fig. 22 – Eixo Hipotálamo-hipófise-tiroide

## **5.5 Efeitos fisiológicos das hormonas tiroideias**

A presença dos recetores das hormonas tiroideias em grande parte nos tecidos e órgãos, ressalta a importância do papel das hormonas tiroideias na função celular. A sua ampla ação pode ser notada pela variabilidade na expressão e regulação dos recetores e dos genes responsáveis nos diferentes tecidos e em fases distintas da vida. Assim, para além da sua participação na regulação do metabolismo celular, exerce efeito em órgãos específicos durante o período de desenvolvimento e após o nascimento (David S. Cooper – 2012).

### **✓ Efeito termogénico**

Nos humanos a temperatura corporal ronda os 37°C, independentemente dos picos de temperatura do meio ambiente. Para manter esta temperatura e as suas funções vitais, há produção de calor por um mecanismo designado de termogénese obrigatória ou basal. Em ambiente muito frio é necessário ativar a termogénese facultativa, onde a função das hormonas tiroideias entram. Um dos mecanismos de geração de calor pelas células dos diferentes tecidos é o aumento do desacoplamento mitocondrial que induz o calor. As hormonas tiroideias aumentam a expressão das proteínas mitocondriais no tecido adiposo, no fígado, músculo esquelético e coração. As hormonas estimulam também a lipólise, aumentando a quantidade de lípidos, os quais são essenciais no desacoplamento mitocondrial (David S. Cooper – 2012).

Outro mecanismo fisiológico, é o aumento da atividade metabólica celular, elevando a taxa de formação de ATP – trifosfato de adenosina (David S. Cooper – 2012). Aumentam a atividade metabólica celular com o aumento do número e a atividade das mitocôndrias elevando a taxa de formação de trifosfato de adenosina (ATP) para fornecer energia para as funções celulares. As hormonas tiroideias promovem o influxo de Na<sup>+</sup> e o efluxo de K<sup>+</sup>. Assim, repõe o gradiente destes iões através da membrana celular, o que aumenta a atividade e a expressão da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATPase. Também, na transferência de Ca<sup>2+</sup> do citosol para o retículo endoplasmático, as hormonas aumentam o consumo de ATP pelo aumento da atividade do Ca<sup>2+</sup>-ATPase (David S. Cooper – 2012).

### ✓ **Efeito no Metabolismo Lipídico**

As hormonas influenciam o metabolismo dos lípidos, nomeadamente na diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos. Os lípidos são deslocados do tecido adiposo, reduzindo a acumulação de gordura no organismo, aumentando a concentração de ácidos gordos livres no plasma, fazendo a aceleração da oxidação pelas células (David S. Cooper – 2012).

### ✓ **Efeito no Metabolismo Proteico**

A síntese e a degradação de proteínas são estimuladas pelas hormonas tiroideias. O crescimento normal do individuo está relacionado com a promoção da síntese proteica (David S. Cooper – 2012).

Ativam a transcrição nuclear de um inúmeros de genes, fazendo com que sejam sintetizadas enzimas, proteínas estruturais e de transporte e de outras substâncias (David S. Cooper – 2012).

### ✓ **Efeito no metabolismo dos Hidratos de Carbono**

Influenciam o metabolismo dos hidratos de carbono, estimulando a rápida absorção de glicose pelas células, estimulando a expressão e a disponibilidade das proteínas transportadoras de glicose na superfície celular; estimulam a ação da adrenalina na promoção da glicogenólise e neoglicogénese; aumenta a secreção de insulina e aumenta a taxa de absorção intestinal (David S. Cooper – 2012).

### ✓ **Efeito no Sistema simpático e Cardíaco**

A maioria dos efeitos das hormonas tiroideias, em particular no sistema cardíaco, são similares aos induzidos pelas catecolaminas. As hormonas apresentam acentuado efeito cronotrópico e inotrópico no coração (David S. Cooper – 2012).

Devido ao aumento do metabolismo pelas hormonas tiroideias, os tecidos e órgãos utilizam o oxigénio mais rapidamente que o normal e há uma maior produção de metabolitos. Estes efeitos aumentam a vasodilatação e conseqüentemente o fluxo sanguíneo, elevando-se o débito cardíaco (David S. Cooper – 2012).

Apresentam um efeito direto sobre a excitabilidade do coração, o que leva a um

aumento da frequência cardíaca (David S. Cooper – 2012).

A força de contração cardíaca aumenta, devido à elevação da atividade enzimática provocada pelas hormonas tiroideias (David S. Cooper – 2012).

### ✓ **Efeito no Tecido Ósseo, Crescimento e Desenvolvimento**

As hormonas tiroideias influenciam tanto a formação como a reabsorção óssea, por atuarem diretamente na remodelação óssea. Nos osteoblastos, as hormonas aumentam a fosfatase alcalina e a osteocalcina, sendo que nos osteoclastos são aumentados os marcadores de atividade. O excesso de hormonas diminui o intervalo de tempo entre a formação óssea e a subsequente desmineralização, o que induz aumento da porosidade óssea cortical (David S. Cooper – 2012).

Nas mulheres em pós-menopausa, o efeito do excesso de hormonas fica mais exacerbado devido à ausência de estrógeno, levando a uma aceleração da perda de densidade mineral óssea – osteoporose. Isto leva a um risco acrescido de fraturas ósseas.

Promovem o crescimento e desenvolvimento do cérebro durante a vida fetal e nos primeiros anos de vida pós-natal. Na criança determinam a maturação dos ossos e o fecho das epífises (David S. Cooper – 2012).

### ✓ **Efeito no Sistema Nervoso Central**

O sistema nervoso, principalmente no desenvolvimento fetal, as hormonas tiroideias são extremamente importantes. Estas hormonas não atravessam a placenta e o feto tem que depender das hormonas sintetizadas pela sua própria glândula, no período intra-uterino (David S. Cooper – 2012).

Uma situação de défice de hormonas tiroideias no feto pode levar a problemas neurológicos irreversíveis no recém-nascido, os quais podem ser revertidos atempadamente, se bem diagnosticados (David S. Cooper – 2012).

## **5.6 Patologias mais comuns da Tireoide**

Muitos estudos recentes revelam a inexistência por parte das pessoas do conhecimento sobre as doenças da tireoide, nomeadamente o hipotireoidismo, hipertireoidismo, nódulos da tireoide, as tireoidites, o carcinoma medular da tireoide e o cancro da tireoide. É de notar que estas doenças afetam mais de um milhão de pessoas

em Portugal (David S. Cooper – 2012).

As doenças da tiroide são muitos comuns mas silenciosas. Em Portugal existem por ano mais de 400 novos casos de cancro na tiroide, sendo a doença mais grave que afeta este órgão. Dependendo de onde ele esteja localizado, pode afetar todos os aspetos da função glandular, inclusive a captação de iodeto, expressão da TSH e síntese de tiroglobulina (David S. Cooper – 2012).

Em geral, é no sexo feminino que incidem maioritariamente as doenças da tiroide, especialmente a partir dos 35 anos. Uma das doenças mais frequentes é o aparecimento de nódulos na tiroide, sendo mais assíduo em mulheres, o que não faz desta doença tendencialmente feminina (David S. Cooper – 2012).

Muitas pessoas, não fazem ideia de como estas doenças, apesar de poderem ser facilmente tratadas podem afetar o seu bem-estar. O cansaço permanente, faltas de memória, alterações de humor, insónias, oscilações de peso e estados depressivos são alguns dos sinais agregados a estas doenças (David S. Cooper – 2012).

Várias outras alterações da tiróide resultam de doenças auto-imunes, cuja origem ainda não está clara, mas pode estar relacionada com polimorfismos do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ou de outros genes (David S. Cooper – 2012).

Nas mulheres grávidas e nas crianças, estas doenças pode trazer consequências mais graves, alterando o desempenho físico e mental (David S. Cooper – 2012).

A Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM), indica que um dos principais fatores de risco para o surgimento de alterações na tiroide incide numa alimentação pobre em iodo (David S. Cooper – 2012).

## **5.7 Bócio**

O termo bócio, significa aumento da tiróide, podendo ser difuso simples ou nodular. O tipo mais comum de bócio é o multinodular simples (BMN) (Fig. 23). Este último manifesta-se através de um aumento da glândula da tiróide secundária, resultando em estruturas foliculares heterogéneas (Henriques Mendes, A. Zagalo-Cardoso – 2002).

É uma patologia comum, clinicamente detetado em 2-6 % dos indivíduos em regiões com dieta suficiente de iodo, observando-se aumento da prevalência em áreas com deficiência de iodo (Henriques Mendes, A. Zagalo-Cardoso – 2002).

Esta incidência, segundo a Organização Mundial de Saúde é dependente do sexo e da região, sendo que o bócio é considerado endémico quando a sua prevalência é

maior do que 5 % na população. Quando ocorre numa percentagem menor de indivíduos, do que nas descritas em áreas endémicas, o bócio é denominado esporádico, embora as características morfológicas ou funcionais sejam indistintas daquelas do bócio endémico. Assim, o bócio esporádico e o bócio endémico correspondem fundamentalmente à mesma patologia da glândula da tiróide (Henriques Mendes, A. Zagalo-Cardoso – 2002)

Do ponto de vista histológico, os nódulos benignos podem ser categorizados como lesões encapsuladas (adenomas) ou lesões sem cápsula (nódulos adenomatosos). Em termos funcionais, os nódulos são classificados como hipofixante (frios), normocaptantes ou hiperfixante (quentes), dependendo da capacidade de captar iodo, detetada através da cintilografia da tiróide (Fig. 24). Aproximadamente 85 % de todos os nódulos tiroideos são “frios” (hipofixantes), sendo esses índices variáveis conforme o suplemento de iodo na região. Estes variam no tamanho, na morfologia e função. Com o tempo, os nódulos do BMN, crescem e desenvolvem um hipertiroidismo subclínico, apresentando-se como Bócio Multinodular Tóxico, esta é uma patologia frequente e geralmente benigna (Zimmermann, Michael B. et al. 2015)

Vários fatores de risco, são indicados para o desenvolvimento de BMN: o sexo feminino, o índice de Massa Corporal (IMC)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , o consumo tabágico, a história familiar de doença tiroideia, a idade, a exposição à radiação e a gravidez.

Existem estudos que revelam a importância de hábitos dietéticos, tais como: a não ingestão de sal iodado, o consumo de substâncias bociogénicas e o baixo teor de iodo na água, no desenvolvimento e/ou agravamento da patologia nos grupos de maior vulnerabilidade (Zimmermann, Michael B. et al. 2015).

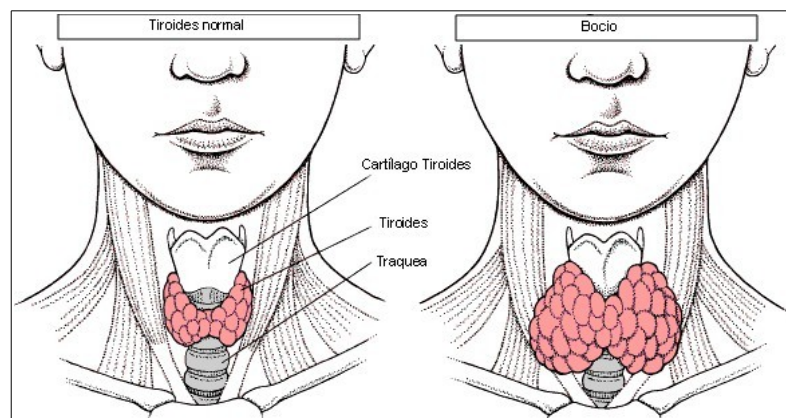


Fig. 23 – Representação de Tireoide normal Vs Bócio

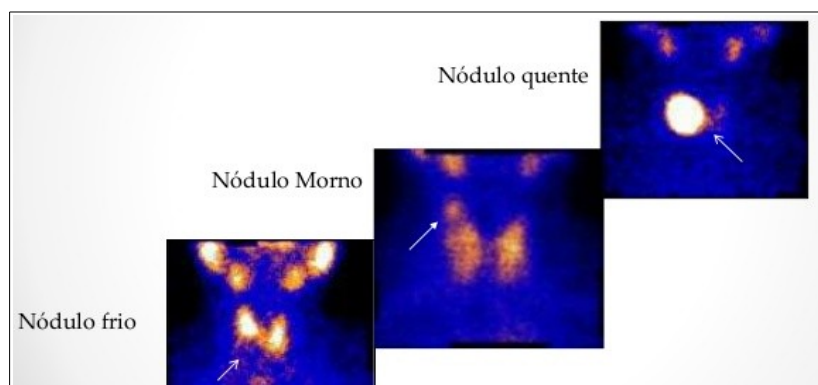


Fig. 24 – Cintilografia em que se observam os vários nódulos da tiroide

### 5.8 Deficiência em Iodo - Hipotireoidismo

Uma tiroide hipoativa – hipotireoidismo, aparece quando a glândula tiroideia deixa de produzir quantidades suficientes de hormonas tiroideias,  $T_3$  e  $T_4$ . Esta condição define-se pela interrupção da síntese e secreção de  $T_3$  e  $T_4$ , provocada por uma disfunção da glândula tiroideia. Ocorre geralmente devido a uma destruição da glândula tiroideia pelo próprio sistema imunitário que ataca a sua própria tiroide, causando uma inflamação, deterioração progressiva e por fim fibrose da glândula. Isto gera uma diminuição ou não secreção das hormonas da tiroide (David S. Cooper – 2012).

Uma deficiência do sistema imunitário provoca não só o hipotireoidismo, mas também um aumento da tiroide e a formação de bócio. Esta inflamação da tiroide é designada de Tiroidite de Hashimoto (David S. Cooper – 2012).

Na Tiroidite de Hashimoto, há a existência de auto imunoglobulinas mutadas direcionadas contra a tiroglobulina, contra as peroxidases da tiroide e contra o recetor da hormona estimulante da tiroide – TSH, que consiste na apoptose das células da tiroide e na destruição dos folículos. Como resultado, há diminuição de níveis de hormonas tiroideias circulantes que assim estimulam a libertação de grandes quantidades de TSH, o que leva a uma hipertrofia da tiroide através da síntese exagerada de tiroglobulina (David S. Cooper – 2012).

A causa mais frequente de hipotireoidismo, é a carência crónica de iodo na dieta, mas podem ocorrer outras causas, nomeadamente doença tiroideia congénita (Fig. 25) ; após uma inflamação da tiroide; após cirurgia da tiroide; tratamento da tiroide com iodo radioativo; após tratamento medicamentoso do hipertireoidismo; afeções herdadas, em que uma anomalia enzimática nas células da tiroide impede que a glândula produza ou segregue quantidade suficiente de hormonas tiroideias ou ainda o hipotálamo ou a

hipófise não produzirem a hormona na quantidade suficiente para estimularem o funcionamento normal da tiróide (David S. Cooper – 2012).

A hipoatividade da glândula tiroideia retarda reações químicas no corpo, o que provoca vários sintomas de alerta que se podem destacar (Fig. 26):

- aumento de peso, a maior parte dos pacientes engorda entre cinco a dez quilos, embora mantenha o mesmo apetite ou até menos;
- sensibilidade ao frio, as pessoas sentem-se muito mal com o frio. Podem até ter rigidez e espasmos musculares, quando se movem rapidamente, sobretudo se estiver frio;
- problemas mentais, cansaço, sonolência e uma certa apatia intelectual. As suas reações são lentas, mas sem perda de humor. Quanto às pessoas mais idosas pode pensar-se, erradamente que estão dementes;
- a voz torna-se arrastada e rouca e a fala e por vezes indecifrável;
- o ritmo cardíaco é lento, pode ter pressão arterial alta e os pacientes idosos correm o risco de sofrer de insuficiência cardíaca;
- como resultado de uma lentidão generalizada das funções do corpo, provavelmente sofrerá de obstipação;
- Se ainda não está na menopausa, os seus períodos podem tornar-se mais abundantes;
- a pele fica áspera e seca, descamando com facilidade. Tem tendência para ficar pálida. Algumas pessoas ficam com uma doença de pele chamada vitiligo. O cabelo torna-se seco e quebradiço e a parte exterior das sobrancelhas pode desaparecer;
- os pacientes podem ficar ligeiramente surdos e ter problemas de equilíbrio (David S. Cooper – 2012).



pois o crescimento esquelético está mais inibido que o do tecido mole, fazendo com que os tecidos moles cresçam excessivamente e resulta numa criança obesa e de baixa estatura; insuficiência da tiroide e subdesenvolvimento dos órgãos genitais (Fig. 27) (David S. Cooper – 2012).



Fig. 27 – Imagem de adulto evidenciando nanismo

### **5.9 Excesso em Iodo - Hipertiroidismo**

Uma tiroide hiperativa (hipertiroidismo ou tiroxicose) é a consequência de uma sobreprodução de hormonas tiroideias  $T_3$  e  $T_4$ , pela glândula tiroideia. Em grande parte dos pacientes, isto é o resultado da presença, no sangue, de um anticorpo que estimula a tiroide, não só a segregar quantidades excessivas de hormonas tiroideias, mas também em algumas pessoas, a aumentar de volume, o que provoca o bócio. Estes anticorpos têm um efeito estimulante provocando a estimulação do sistema de AMPc, que é responsável pelo aumento do número de células e também o aumento contínuo da secreção celular, fazendo aumentar a glândula. A causa da produção do anticorpo não é ainda conhecida, mas o gene familiar deve ter um papel relevante (David S. Cooper – 2012).

Há vários tipos de hipertiroidismo, mas apenas dois são frequentes: bócio tóxico difuso (também conhecido por doença de Graves ou bócio exoftálmico) e bócio tóxico nodular (David S. Cooper – 2012).

O bócio tóxico difuso é uma doença autoimune num órgão específico causada por imunoglobulinas estimulantes da tiróide direcionadas ao recetor da TSH. Também pode haver mutações ativas na constituição desse recetor. Como o nome indica, os pacientes com bócio exoftálmico apresentam saliência do globo ocular, os músculos que movem os olhos deixam de funcionar da forma adequada, e esta é a causa da dificuldade ou impossibilidade de mexer os olhos ou coordenar os seus movimentos, o que provoca visão dupla (Fig. 28). As pálpebras, ao não se fecharem por completo, expõem os olhos a lesões devidas a partículas estranhas e à secura. Esta patogénese ainda não está

totalmente esclarecida, no entanto, suspeite-se que os mesmos anticorpos que atacam as células saudáveis da tiroide também ataquem o globo ocular (David S. Cooper – 2012).

O bócio tóxico nodular é causado por uma neoplasia benigna ou adenoma, e pode desenvolver-se em pacientes com bócio simples de longa duração. Essa condição, em geral, não apresenta exoftalmia concomitante. Nesta patologia, um ou mais nódulos na tiroide produzem uma quantidade excessiva de hormona tiróidea e não estão sob o controlo da hormona estimulante da tiroide (David S. Cooper – 2012).

Uma glândula tiroideia hiperativa provoca uma aceleração das reações químicas no organismo o que produz sintomas quer físicos quer mentais onde se sobressai:

- perda de peso, isto acontece a quase todos os pacientes, pois os altos níveis de hormonas tiroideias no sangue aceleram o metabolismo;
- intolerância ao calor e à transpiração, como o metabolismo aumenta, o seu corpo produz calor excessivo, do qual se liberta através da transpiração. Não toleram bem o calor nem ambientes aquecidos;
- irritabilidade;
- palpitações, a maior parte dos doentes tem palpitações, ou pelo menos, sente o coração bater mais depressa do que o normal. Em casos de hipertiroidismo graves, longos e sem tratamento, sobretudo em pessoas de mais idade, pode surgir um ritmo cardíaco irregular, conhecido por fibrilação auricular, ou até mesmo um ataque cardíaco;
- dificuldades respiratórias, isto tem mais probabilidades de acontecer após ter feitos esforços, como, por exemplo, depois de subir rapidamente alguns degraus de escadas;
- tremuras, muitos doentes queixam-se de mãos tremulas. Têm cada vez mais dificuldade em segurar uma chávena ou meter uma chave na fechadura, e a sua caligrafia pode ficar pouco clara;
- fraqueza muscular, geralmente os músculos das coxas ficam com menos força, tornando difícil subir escadas, erguer-se de uma posição agachada ou levantar-se

de uma cadeira baixa, sem ajuda dos braços;

- movimentos intestinais, tende a haver aumento da frequência com que evacua. Pontualmente poderá surgir diarreia;
- menstruação irregular, os períodos são frequentemente irregulares, pouco abundantes ou mesmo inexistentes. Até o hipertiroidismo ter sido adequadamente tratado, pode ser difícil engravidar;
- pele, cabelo e unhas, pode sentir comichão por todo o corpo. As pessoas com doença de Graves podem ter manchas intumescidas e pruriginosas na parte inferior das pernas e nos pés. O cabelo torna-se mais fino e mais fraco. As unhas vão ficar quebradiças e com mau aspeto;
- problemas dos olhos. As pessoas com a doença de Graves costumam ter problemas com os olhos. Verifica-se o aparecimento de um lacrimejar excessivo, agravado pelo vento e luminosidade intensa, dor e uma impressão, como se os olhos estivessem cheios de areia e visão dupla. Estes doentes podem ainda vir a ter exoftalmia (olhos salientes) (Fig. 29);
- bócio, embora o bócio seja perceptível quando existe, não é provável que provoque outros sintomas, para além de uma sensação de que há qualquer coisa dentro do pescoço que está a mais (David S. Cooper – 2012).

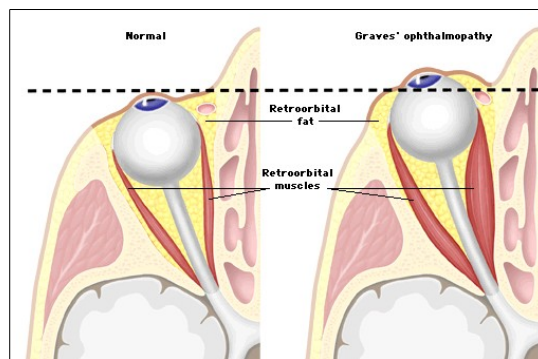


Fig. 28 – Músculos oculares inchados e inflamados na doença de Graves



Fig. 29 – Olhos salientes na doença de Graves

### 5.10 Cancro da tiroide

Existem dois tipos de cancro da tiroide mais vulgares (Fig. 30):

- o cancro papilar, que afeta predominantemente mulheres jovens e crianças;
- o cancro folicular, que é invulgar antes dos 30 anos (Cooper, David S. et al. - 2009)

Os nomes deste dois cancros caracterizam o seu aspeto, em que o papilar apresenta um tumor em papilas, enquanto que no cancro folicular, apesar de existir uma conformidade completamente anormal, ainda se fazem notar estruturas que se assemelham aos folículos normais da tiroide. Este cancro, diagnosticado e tratado atempadamente o paciente tem muitas probabilidades de viver uma vida normal (Sambade, Maria C. et al. 1993).

Este tipo de cancro, na maioria das vezes, trata-se removendo a tiroide na sua totalidade ou parcialmente (Fig. 31). Habitualmente utiliza-se iodo radioativo após a operação para eliminar quaisquer células cancerígenas ainda existentes (AACM/AME Task Force on Thyroid Nodules- 2006) (Belma Giray – 2010) (Bignell, Graham R. et al. - 1997).

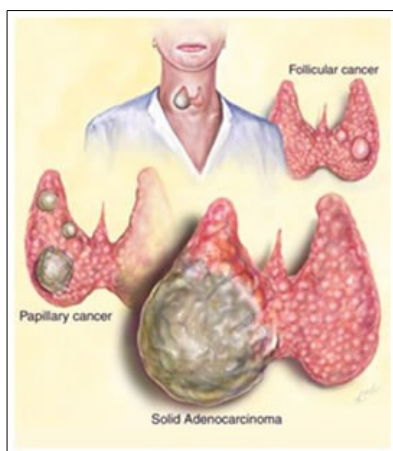


Fig. 30 – Vários tipos de cancro

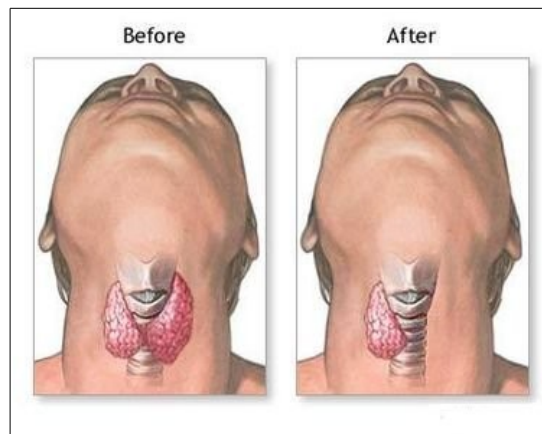


Fig. 31 – Visão de recessão parcial à tiroide

## **6. Iodo radioativo como tratamento**

O iodo radioativo atua destruindo as células tiroideias levando à diminuição da capacidade de produzir hormonas tiroideias, conseguindo-se uma normalização da quantidade de hormonas tiroideias em circulação. A sua administração é oral, entra em circulação e é captado pela tiróide que se encontra hiperativa. Nas semanas seguintes (6 a 8 semanas) o iodo radioativo vai lesando lentamente as células da tiróide. Durante este período pode ser, ainda, necessário manter tratamento com medicamentos e vigilância médica (como por exemplo, propranolol para alívio dos sintomas). Em alguns casos há necessidade de repetir, mais tarde, este tratamento. Frequentemente a tiróide, passados alguns meses ou anos, fica com a sua função diminuída, situação conhecida como hipotiroidismo. Nestes casos, de fácil controlo, é necessário o tratamento com comprimidos de hormona tiroideia durante o resto da vida pois a tiróide fica definitivamente lesada (Preedy, Victor - 2009)

## 7. Conclusão

As doenças da tiroide apresentam-se nos dias de hoje como um grave problema de saúde pública, com grande prevalência um pouco por todo mundo, incluindo em Portugal.

Vários estudos, a nível mundial, revelaram que há uma maior prevalência no hipotiroidismo. Esta doença é caracterizada por uma tiroide hipoativa, deixando a glândula de produzir tantas hormonas tiroideias, devido à escassez de iodo na sua formação.

Em Portugal, a situação é idêntica em certas regiões, verificando-se défice em iodo na zona do Minho, Oleiros e Ilhas, nomeadamente em mulheres grávidas e crianças em idade escolar.

A primeira linha para a prevenção desta patologia está em assegurar uma alimentação equilibrada e variada, introduzindo alimentos com alto teor em iodo, como por exemplo peixe, crustáceos e algas marinhas. Há que monitorizar continuamente a ingestão de iodo conciliando as várias áreas multidisciplinares, para que se faça um diagnóstico precoce e assim uma intervenção adequada.

Já é de notar, uma preocupação maior em Portugal, na medida em que a DGS implementou uma orientação para a suplementação de iodo em mulheres em fase de pré-conceção grávidas e lactantes e introduziu uma circular em que passou a ser obrigatório o uso de sal iodado nas cantinas escolares.

O farmacêutico, enquanto promotor e educador para a saúde e ocupando um lugar visível junto das populações, deve promover uma alimentação equilibrada e alertar quais os riscos que acarretam a deficiência em iodo, a qual pode ser tão facilmente prevenida.

## **8. Bibliografia**

Angermayr, L. “*Iodine supplementation for preventing deficiency disorders in children*”.(2004) 1-2.

AACM/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*, 12(1):63-102, (2006).

Belma Giray, Josiane Arnaud, Iskender Sayek, Alain Favier e Filiz Hincal, “Trace elements status in multinodular goiter”, *Journal of trace elements in medicine and biology* 24, 106-110, (2010).

Bignell, Graham R. et al., “*Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer*”, *Am. J. Hum. Genet.* 61:1123-1130, (1997).

Cardoso JN, Vale AP. “*Iodúria, prevalência de bócio e suas relações com o estilo de vida na Serra de Monchique*”. USF de Monchique e Instituto de Medicina Preventiva da FML, (2009).

Carvalho FD. “*Endemia de bócio no Concelho de Oleiros*”. Avaliação dos resultados da profilaxia. Castelo Branco. Delegação de Saúde de Castelo Branco. Castelo Branco (1977).

Cavelaars, A.E., et al., Prioritizing micronutrients for the purpose of reviewing their requirements: *a protocol developed by EURRECA*. *Eur J Clin Nutr*, (2010). 64 Suppl 2: S19-30.

Costeira, M.J., et al., “*Iodine status of pregnant women and their progeny in the Minho Region of Portugal. Thyroid*” (2009). 19(2) 157-63.

Cooper, David S. et al. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid*, 19 (11):1167-1214, (2009).

David S. Cooper, Paul W. Landenson. Medical Biochemistry. “*The Thyroid Gland*”. Chapter 7, ed 12 (2012) 163-223.

Delange, F. “*Iodine deficiency as a cause of brain damage*” Postgrad. Med. J. 2001;77;217-220.

Diana Paula Silva Linhares et al. “*Iodine environmental availability and human intake in oceanic islands: Azores as a case-study*”. *Science of the Total Environment* 538 (2015) 531–538.

Dias JS, Carvalho FD. *Endemia de bócio no Concelho de Oleiros e terras limítrofes do distrito de Castelo Branco*. Relatório da Delegação de Saúde de Castelo Branco. Delegação de Saúde de Castelo Branco (1968).

Direção-Geral da Educação, Circular: Orientações sobre ementas e refeitórios escolares – 2013/2014. (2013).

Direção-Geral da Saúde, Orientação da Direção-Geral da Saúde. Aporte de iodo em mulheres na preconcepção, gravidez e amamentação. (2013).

Erika Souza Meyer e Ana Luiza Maia, “Pathogenic and Clinical aspects of multinodular goiter”, *Rev HCPA* (2009); 29(3):246-254.

Frayn, Keith N., *Metabolic Regulation. “A Human Perspective”*. 3er ed. 158-182.

Francis S. Greenspan, “*Basic & Clinical Endocrinology*”, (2001) 204-210

Guy E. Abraham. *The History of Iodine in Medicine Part I: From Discovery to Essentiality*. (2006) 1-16.

Hans De Steur, Joseph Birundu Mogendi, JoshuaWesana, Anselimo Makokha,

Xavier Gellynck. “*Stakeholder reactions toward iodine biofortified foods. An application of protection motivation theory*”. *Appetite* 92 (2015) 295-302.

Henriques Mendes, A. Zagalo-Cardoso. “*Estudo epidemiológico de prevalência do bócio em Oleiros*”. *Ata Médica* 2002; 15: 101-111.

Henriques Mendes, A. Zagalo-Cardoso. “*Bócio endémico em saúde pública*”. *Ata Médica* 2002; 15: 29-35.

IGN – Iodine Global Network.

Jenny Louise Conroy, Anthony G. Schneiders (2004). The T4 syndrome. *Manual Therapy* 10 (2005) 292–296.

Judprasong K. et al “*Comparison of methods for iodine analysis in foods*” 193:12-7 (2015).

Kaganov, Boris et al. “*Suboptimal Micronutrient Intake among Children in Europe*”. *Nutrients* 2015, 7, 3524-3535.

Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L e Jørgensen T, “*Risk factors for goiter and thyroid nodules*”, *Pubmed Thyroid*. 12(10):879-88, (2002).

Knut Krohn e Ralf Paschke, “*Somatic mutations in thyroid nodular disease*”, *Molecular genetics and metabolism* 75, 202-208, 82002).

Knut Krohn et al “*Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter*”, *Endocrine Reviews* 26(4):504-524, (2005).

O’Keefe, Lena M. et al. “*Thyroid hormones and functional outcomes after ischemic stroke*”. *Thyroid Research* (2015) 8:9.

Limbirt, E., et al., “*Iodine intake in Portuguese pregnant women: results of a countrywide study*”. *Eur J Endocrinol*, (2010). 163(4) 631-5.

Limberty, E., et al., “*Aporte do iodo nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores*”. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, (2012). 7(2) 2-7.

Limberty, E. et al, “*Iodine Intake in Portuguese School Children*”. Acta Med Port 2012 Jan-Feb;25(1) 29-36.

Liul, Lixiang et al. “*The relationship between iodine nutrition and thyroid disease in lactating women with different iodine intakes*”. British Journal of Nutrition 1-9 (2015).

Lone B. Rasmussen, Peter Laurberg and Lars Ovesen,” Relationship between Iodine Intake and Thyroid Size”, Comprehensive Handbook of Iodine ISBN: 978-0-12-374135-6, (2009).

Lopes Oliveira A, Gonçalves Sobrinho L, Silveira Botelho L, Oliveira PA, Gonçalves MJ, Telles Antunes M. Bócio endémico no sul de Portugal. Med Cir 1983;5:269-330.

Mário Vaisman, Doris Rosenthal e Denise P. Carvalho, “Enzimas envolvidas na organificação tiroideia do iodo”, Arq Bras Endocrinol Metab vol 48 nº1, (2004).

Martha H. Stipanuk and Marie A. Caudill, Biochemical, Physiological, and Molecular Aspects of Human Nutrition. 3rd ed. (2012).

Mendes H, Zagalo-Cardoso JA. Estudo epidemiológico da prevalência de bócio endémico em Oleiros. Acta Med Port (2002);15(2):101-111.

Michael Derwahl e Hugo Studer, “Multinodular goitre: ‘much more to it than simply iodine deficiency’”, Baillière’s Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol 14, No.4, 577-600, (2000).

Preedy, Victor. “Comprehensive Handbook of Iodine”- Nutritional, Biochemical, Pathological and Therapeutic Aspects. (2009).

R. Phitayakorn, M.D., D.M. Super, M.D., e C.R. McHenry, M.D., “An investigation of epidemiology factors associated with large nodular goiter”, Journal of Surgical research 133, 16-21, (2006).

Radovan Bilek e Václav Zamrazil, “*Thyroglobulin as an Indicator of Iodine Intake*”, Comprehensive Handbook of Iodine ISBN: 978-0-12-374135-6, (2009).

Sambade, Maria C. et al. “*High Relative Frequency of Thyroid Papillary Carcinoma in Northern Portugal*”. 51:1754-1759, 1983.

Santos, José Eduardo Carvalho et al. “*Iodine deficiency and thyroid nodular pathology - epidemiological and cancer characteristics in different populations: Portugal and South Africa*”. BMC Research Notes (2015) 8:284.

Serkadis M. Getahun e Fung-Lung Chung, “*Conversion of Glucosinolates to isothiocyanates in humans after ingestion of cooked watercress*”, Cancer Epidemiol Biomarkers; 8:447-451, (1999).

Silveira, Jamile C. e Kopp, Peter A. “*Pendrin and anoctamin as mediators of apical iodide efflux in thyroid cells*”. Review (2015) 374-380.

Skeaff, S.A., Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. Nutrients, (2011). 3(2) 265-73.

Sobrinho LG, Oliveira AL. Endemic goiter in Portugal. In Iodine deficiency in Europe. F Delange et al. Plenum Press, New York (1993).

Vitti P, Delange F, Pinchera A, Zimmermann M, Dunn JT. *Europe is iodine deficient*. Lancet (2003),361(9364) 1226.

WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization; (1994) Geneva WHO/ NUT/94.6.

Yarrington, C. and E.N. Pearce. *Iodine and pregnancy*. J Thyroid Res, (2011). 934104.

Zimmermann, Michael B. et al. “*Iodised salt and iodine supplements for prenatal and postnatal growth: a rapid scoping of existing systematic reviews*”. Farebrother et al. Nutrition Journal (2015) 14:89.

Zimmermann, Michael B. et al. *“Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies”*. Thyroid Research (2015) 8:8.