

*“A physician is obligated to consider more than a diseased organ,
more than even the whole man – he must view the man in his world”*

Harvey Cushing

Dedicatória

Dedico este trabalho a todos aqueles
que me foram ajudando ao longo deste caminho de seis anos.

Em especial, dedico este trabalho aos meus pais e à minha irmã, que sempre me ajudaram
quando precisei e, acima de tudo, à minha namorada, a minha primeira e mais valiosa leitora.

ÍNDICE

Resumo.....	5
Palavras-Chaves	6
Abstract	7
Keywords	8
Lista de Abreviaturas	9
Lista de tabelas	11
Lista de Figuras	12
Materiais e Métodos	13
A. INTRODUÇÃO	14
B. A IMPORTÂNCIA DO IODO	15
1. O iodo na natureza.....	15
2. O iodo na síntese das hormonas tiroideias	16
3. A função tiroideia durante a gravidez e o desenvolvimento fetal	20
4. Recomendações quanto à ingestão de iodo	22
5. Métodos de avaliação da nutrição em iodo	24
C. AS CONSEQUÊNCIAS DA CARÊNCIA DE IODO	30
1. A adaptação da tiróide à carência de iodo	30
2. Carência severa – as doenças por carência de iodo clássicas	31
3. Carência ligeira a moderada – as “novas” doenças por carência de iodo.....	34
D. A CARÊNCIA DE IODO: UM PROBLEMA À ESCALA GLOBAL	41
1. A monitorização mundial da carência de iodo	41
2. Um problema com uma distribuição mundial em constante mudança.....	42
3. A carência de iodo na Europa – um problema que persiste.....	45
E. A CARÊNCIA DE IODO EM PORTUGAL.....	50
1. A situação no passado	50
2. A situação atual	50
3. Mecanismos de vigilância e controlo existentes em Portugal	53
F. O CONTROLO E A VIGILÂNCIA DA CARÊNCIA DE IODO	54
1. O sal iodado.....	54

2.	Outros veículos para uma suplementação universal da população.....	56
3.	A suplementação dirigida a grupos vulneráveis	56
4.	A relação risco/benefício da introdução da suplementação iodada	58
5.	A importância de um sistema organizado de vigilância e controle	60
G.	CONCLUSÃO	62
H.	AGRADECIMENTOS.....	63
I.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64

Resumo

O iodo é um nutriente com uma distribuição geográfica irregular mas, como substrato das hormonas tiroideias, é imprescindível para a regulação do metabolismo e, sobretudo, para a consolidação do neurodesenvolvimento. Assim, facilmente surgem situações de carência de iodo, que trazem repercussões para a saúde pública. Estas formam um espectro, que vai desde o atraso mental pronunciado a ligeiras, mas significativas, alterações no desenvolvimento. As grávidas representam o subgrupo populacional mais vulnerável e têm necessidades aumentadas de iodo, para manutenção da sua função tiroideia e correto desenvolvimento fetal. As crianças são também um grupo vulnerável.

As necessidades diárias de iodo encontram-se bem estabelecidas, assim como os instrumentos de aferição da nutrição em iodo. Dois mil milhões de pessoas em todo o mundo têm carência de iodo. As regiões mais afetadas são a África Subsaariana e o Sudeste Asiático, mas existe uma prevalência significativa de carência de iodo ligeira a moderada na Europa, incluindo em Portugal. Tendo em contas as potenciais consequências e a eficácia dos mecanismos de controlo, está recomendado proceder à iodização universal do sal para consumo. Aos subgrupos populacionais mais vulneráveis deve ser recomendada suplementação adicional. Implementar programas de intervenção é, portanto, vantajoso, principalmente se houver monitorização periódica. Esta permite avaliar a qualidade dos resultados e otimizar o aporte de iodo.

Palavras-Chaves

Carência de iodo; gravidez; infância; desenvolvimento; carência de iodo ligeira a moderada; sal iodado; suplementação de iodo; monitorização

Abstract

Iodine is irregularly present throughout the world but, as a key ingredient of thyroid hormones, it influences metabolism and neurodevelopment to a great degree. Therefore, iodine deficiency is quite common, along with its repercussions for public health. These form a spectrum, ranging from severe mental retardation to mild, although significant, developmental abnormalities. Pregnant women are at the highest risk, since their requirements of iodine increase in order to maintain thyroid function and ensure proper fetal development. Children are also quite vulnerable.

Daily iodine requirements are well established, as are iodine deficiency assessment methods. Globally, two billion people have iodine deficiency. Sub-Saharan Africa and Southeast Asia are the most affected regions, but a significant proportion of Europeans have mild to moderate iodine deficiency and Portugal is no exception. Weighing the potential consequences against the effectiveness of the prevention strategies available, universal salt iodization is strongly recommended. Special attention should be given to vulnerable groups, by means of additional supplementation. Intervention programmes are especially useful if they go hand in hand with a monitoring system. This strategy allows the people involved to assess the quality of the intervention and to optimise iodine intakes.

Keywords

Iodine deficiency; pregnancy; childhood; development; mild-to-moderate iodine deficiency; iodised salt; iodine supplements; monitoring

Lista de Abreviaturas

AI – *adequate intake*

CI – carência de iodo

CILM – carência de iodo ligeira a moderada

DI3 – desiodase das iodotironinas do tipo 3

DIT – diiodotirosina

DPMC – desenvolvimento psicomotor e cognitivo

EAR – *estimated average requirement*

EC/SCF – Comité Científico sobre Alimentação da Comissão Europeia

EUA – Estados Unidos da América

hCG – gonadotrofina coriônica humana

HII – hipertiroidismo induzido pelo iodo

HT – hormonas tiroideias

I – iodeto

ICCIDD – Conselho Internacional para o Controlo das Doenças por carência de Iodo
(*International Council of Control of Iodine Deficiency Disorders*)

IO₃⁻ – iodato

IoM – *Institute of Medicine*

IUS – iodização universal do sal

KI – iodeto de potássio

MIT – monoiodotirosina

NIS – co-transportador sódio/iodeto (*sodium/iodide symporter*)

OMS – Organização Mundial de Saúde

RDA – *recommended dietary allowance*

RNI – *recommended nutrient intake*

rT₃ – triiodotironina reversa

SNC – sistema nervoso central

T₃ – triiodotironina

T₄ – tiroxina

TBG – proteína transportadora da tiroxina

Tg – tiroglobulina

TPO – tiroperoxidase

TSH – hormona estimuladora da tiróide (*thyroid stimulating hormone*)

UNICEF – *United Nations International Children's Fund*

VT – volume tiroideu

Lista de tabelas

TABELA 1. Teor de iodo dos alimentos mais ricos em iodo	16
TABELA 2. Recomendações quanto à ingestão de iodo (em µg/dia).....	23
TABELA 3. Critérios para avaliação da nutrição em iodo, baseados na mediana das iodúrias, em crianças em idade escolar	25
TABELA 4. Critérios para avaliação da nutrição em iodo, baseados na mediana das iodúrias, em grávidas, mulheres a amamentar e crianças com menos de 2 anos	25
TABELA 5. Critérios para avaliação da CI, de acordo com a taxa de bócio numa população de crianças em idade escolar (6-12 anos).....	26
TABELA 6. Fatores a ter em conta quanto à utilização dos indicadores da nutrição em iodo a nível populacional	29
TABELA 7. O espectro das doenças devidas à carência de iodo	40
TABELA 8. Proporção da população e número de indivíduos com carência de iodo e proporção de lares que utiliza sal iodado.	44
TABELA 9. <i>Avaliação qualitativa do aporte de iodo nos países europeus</i>	49
TABELA 10. Suplementação de iodo em grávidas e crianças dos 0-24 meses em áreas com consumo de sal iodado <90% e mediana de iodúrias <100µg/L.....	58
TABELA 11. Aporte máximo aceitável de iodo (µg/dia)	59

Lista de Figuras

FIGURA 1. O metabolismo tiroideu do iodo.....	19
FIGURA 2. Ontogénese e regulação da função tiroideia em relação com o desenvolvimento do cérebro, na fase fetal e pós-natal precoce.....	21
FIGURA 3. Aportes nacionais de iodo – a situação em 2013.....	43
FIGURA 4. Aportes nacionais de iodo na Europa – a situação em 2013	45
FIGURA 5. Roda de Hetzel – esquematização de um programa nacional de controlo da carência de iodo.....	61

Métodos e materiais

Esta dissertação trata-se de uma revisão da literatura existente sobre o tema *Carência de Iodo*. Foi feita uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed* (US National Library of Medicine, National Institute of Health) através do site www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, usando as palavras, ou associação de palavras, seguintes: “iodine deficiency”, “iodine deficiency and pregnancy”, “mild iodine deficiency”, “iodine deficiency epidemiology”, “salt iodization”, “iodine metabolism”, “iodine deficiency and development” e “iodine deficiency in Europe”. Foram também consultados os sites do Grupo de Estudo da Tiróide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM), *American Thyroid Association* (ATA), *The Endocrine Society* e *Thyroid Disease Manager* (TDM). Os artigos foram extraídos das bases de dados respetivas, através da plataforma webvpn.uc.pt, posta ao dispor dos estudantes da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC).

A generalidade das referências bibliográficas é posterior a 2004, em resultado das restrições aplicadas quanto à data de publicação durante a pesquisa de artigos relevantes. No entanto, particularmente nas secções do trabalho que se referem ao metabolismo do iodo, às alterações fisiopatológicas presentes numa situação de carência de iodo e ao enquadramento histórico da epidemiologia mundial, europeia e portuguesa, foram citados estudos mais antigos. No entanto, estes estudos continuam a ser atuais, na medida em que são citados pela literatura mais recente e permanecem relevantes para a compreensão destes temas. Foram privilegiados os artigos escritos nos idiomas inglês, português e espanhol.

A. INTRODUÇÃO

O iodo é um componente essencial das hormonas tiroideias, necessárias para a saudável regulação do metabolismo no adulto e cruciais para o crescimento. São particularmente para o cérebro em desenvolvimento, desde a fase embrionária até ao final da infância, através da sua ação sobre a migração, diferenciação e maturação celular, além da mielinização. Um aporte adequado torna-se, então, de extrema importância para o desenvolvimento psicomotor e cognitivo, o crescimento e a homeostase corporal. Além disso, também pode haver um papel benéfico em relação às doenças da tiróide na população em geral. Portanto, impõe-se detetar carências, principalmente nos grupos em maior risco, como as grávidas e as crianças.

Contudo, cerca de dois mil milhões de indivíduos em todo o mundo têm um aporte insuficiente de iodo. Apesar de esta situação afetar principalmente a África Subsaariana e o Sul da Ásia, estima-se que cerca de 50% dos europeus têm carência ligeira de iodo. Tem-se registado também um declínio do aporte em outros países industrializados, como a Austrália e os Estados Unidos. Em Portugal, a carência de iodo é bastante frequente. Os estudos realizados demonstram que quase 50% das crianças e 80% das grávidas apresentam défices no aporte de iodo, especialmente em áreas que se poderia pensar estarem poupadas, como os Açores e a Madeira.

Estando em causa a saúde pública, várias estratégias de combate à carência de iodo foram já pensadas e, em muitos países, implementadas. Estas vão desde a suplementação a grupos vulneráveis à suplementação universal da população.

São objetivos deste trabalho rever a importância do iodo na regulação de processos vitais; descrever as ferramentas existentes para avaliar a sua carência; esclarecer as potenciais consequências desta carência; analisar a situação atual a nível global e nacional; e, finalmente, abordar estratégias que permitam controlar o problema.

B. A IMPORTÂNCIA DO IODO

1. O iodo na natureza

O iodo é o elemento de maior massa atômica com um papel nos processos biológicos. Fundamentalmente, é utilizado por todos os vertebrados na produção de hormonas tiroideias (HT). Em 1811, Courtois descobriu o iodo após ter observado um vapor de cor violeta a libertar-se de cinzas de algas. Gay-Lussac identificou-o como um novo elemento e foi descoberto na tiróide por Baumann em 1895. Em 1917, Marine e Kimball provaram que a carência de iodo (CI) provocava bócio e que este podia ser prevenido com a suplementação iodada (1). A partir daí, o iodo e o seu papel na saúde humana foram sempre alvo de atenção por parte de investigadores e clínicos.

O iodo está distribuído de forma pouco uniforme. Na sua maioria, encontra-se nos oceanos ($\approx 50 \mu\text{g/L}$); contudo, através do ciclo do iodo, este volatiliza-se para a atmosfera, cai no solo com a chuva e acaba por ser arrastado para o mar. Por essa razão, os solos possuem algum iodo, mas aqueles sujeitos a forte erosão (terrenos acidentados, planícies de aluvião) são solos naturalmente pobres neste nutriente. Desta forma, as plantas cultivadas nesses solos serão também pobres em iodo e a cadeia alimentar na sua dependência, incluindo as populações humanas, sofrerá CI (2). Estas regiões incluem cadeias montanhosas (Alpes, Andes, Himalaias) e planícies como a do rio Ganges, sendo que esta situação só é reversível com a introdução de iodo proveniente de uma fonte externa (alimentos produzidos em solos ricos em iodo).

A maioria dos alimentos é pobre em iodo. Apenas alguns são naturalmente ricos, como o marisco, o peixe de água salgada e o leite. A concentração de iodo no leite depende, contudo, de um aporte adequado de iodo às vacas, que o concentram no leite para nutrir as crias. No entanto, devido à irregularidade no consumo destes alimentos e à variabilidade natural do seu teor em iodo, considera-se o sal iodado a melhor fonte alimentar de iodo (o sal

puro, geralmente, não contém iodo em proporções significativas). Estas são, portanto, boas fontes dietéticas de iodo (1, 3), como mostra a tabela 1.

TABELA 1. Teor de iodo dos alimentos mais ricos em iodo (ref. 3)

Alimentos	Teor de iodo ($\mu\text{g}/100\text{g}$)
1 g de sal iodado	10-40
Atum, cavala e ostra	50-60
Sardinha e mexilhão	95-100
Camarão	130
Bacalhau fresco	170

Em muitos países, a utilização de compostos iodados em sistemas de irrigação, fertilizantes, rações, desinfetantes na indústria agro-alimentar e aditivos da massa de pão contribui também, de forma acidental, para aumentar o aporte de iodo. Outras fontes incluem suplementos vitamínicos, contrastes radiográficos, medicamentos, cosméticos e desinfetantes, como a iodo-povidona (1).

São de alguma relevância as substâncias bociogénicas, que se encontram na alimentação de muitas culturas e perturbam a absorção e metabolismo do iodo. Entre estas encontram-se os vegetais crucíferos (couve, couve-flor, brócolos, nabo, etc.), a mandioca, o feijão de lima, o linho, o sorgo, a batata-doce, a soja e o milho-miúdo. Alguns poluentes e o tabagismo podem também ter este efeito (2). Por outro lado, o selénio, a vitamina A e o ferro são importantes para um adequado metabolismo do iodo, pelo que a carência destes nutrientes exacerba os efeitos da CI.

2. O iodo na síntese das hormonas tiroideias

O iodo é um componente essencial das hormonas produzidas na tiróide, estando bem descritos os processos pelos quais é absorvido, distribuído, metabolizado e excretado no corpo humano.

O iodo não é ingerido na sua forma pura, mas antes sob várias apresentações químicas. A mais simples, o ião iodeto (I^-), é absorvido de uma forma rápida e quase completa (>90%) no estômago e duodeno. O iodato (IO_3^-), muito utilizado em programas de iodização de sal para consumo, é reduzido a iodeto no intestino e absorvido (1). Em modelos animais, o co-transportador sódio/iodeto (*sodium/iodide symporter* – NIS), responsável pela captação de iodo a nível da tiróide, está presente na superfície apical dos enterócitos e medeia o transporte ativo do iodeto. O iodo ligado a compostos orgânicos é normalmente libertado pela digestão e absorvido como iodeto; no entanto, algumas formas orgânicas podem ser absorvidas intactas, como a tiroxina (T_4) (cerca de 70% da quantidade ingerida) (4). Os iodopéptidos de cadeia curta podem também ser absorvidos intactos, bem como os contrastes iodados usados em Imagiologia (5).

Após a absorção, o iodo distribui-se por um volume aproximadamente igual ao volume de líquido extracelular, sendo a tiróide e os rins os principais responsáveis pela *clearance* do iodo da circulação (6). A *clearance* renal é quase constante, mantendo-se a 30-50 ml/min. Depende principalmente da filtração glomerular e, mesmo em situações de hipo ou hipertiroidismo, não há alterações significativas (6, 7). A *clearance* tiroideia é, contudo, variável – ronda os 10-25 ml/min com um aporte adequado de iodo (150 µg/dia), mas pode ir dos 3-4 ml/min (com aportes cronicamente excessivos de iodo) até aos 100 ml/min (em situações de deficiência na ingestão de iodo) (6). As glândulas salivares, a mucosa gástrica e o plexo coróide também captam iodo da circulação, além da glândula mamária que, durante a lactação, concentra e segrega iodo para o leite, assegurando as necessidades do lactente. A concentração de iodo no leite é diretamente proporcional ao aporte obtido pela mãe através da dieta (2).

Globalmente, dos 15 a 20 mg de iodo que se encontram no organismo de um adulto saudável, 70-80% encontram-se na tiróide (8) – constituindo, portanto, a reserva principal de

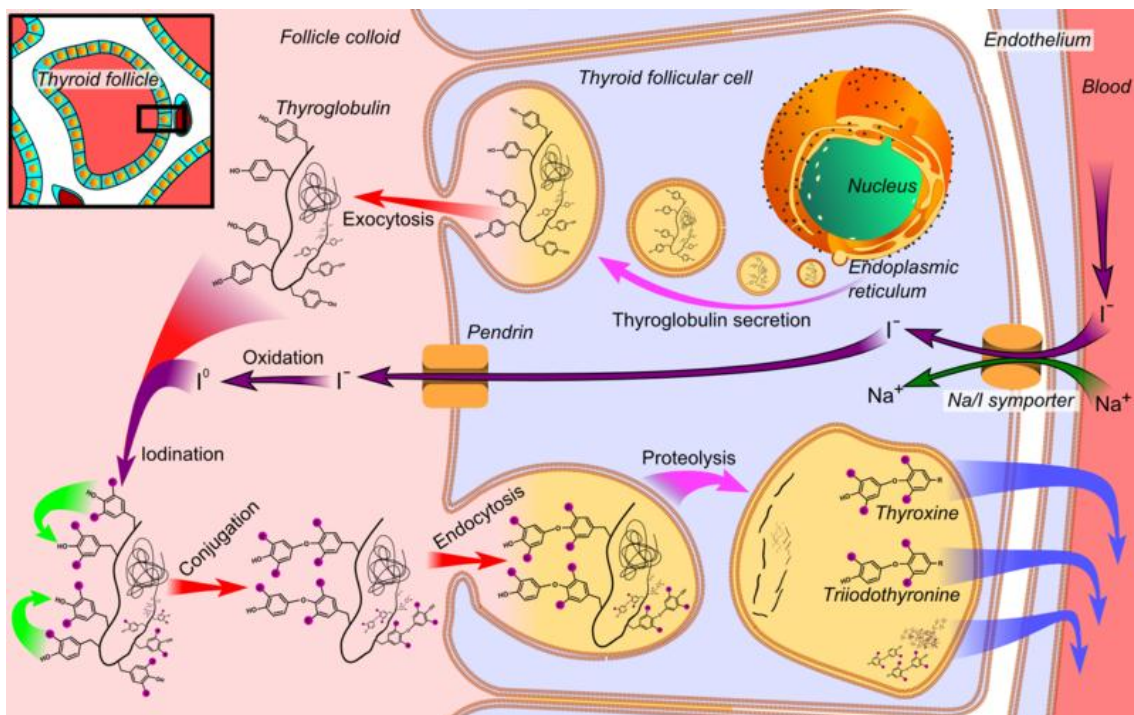
iodo. Estas reservas são progressivamente gastas em situações de CI, podendo descer abaixo dos 20 µg. Numa situação de equilíbrio, contudo, com um aporte adequado, a tiróide capta cerca de 60 µg/dia para compensar perdas e manter uma síntese hormonal adequada (6,7). Este processo de captação e concentração do iodo depende do NIS, que transfere iodeto para a tiróide num gradiente de concentração 20-50 vezes superior ao do plasma (1). Este transportador encontra-se na superfície basolateral das células foliculares da tiróide e aproveita a energia gerada pela passagem de sódio (Na^+) para o meio intracelular para levar a cabo o transporte simultâneo de iodeto no mesmo sentido (6). Este processo requer a manutenção do gradiente de Na^+ através de uma $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ (9). A regulação da expressão do NIS é o mecanismo principal de controlo da captação tiroideia de iodo – a hormona estimuladora da tiróide (TSH) promove um aumento na expressão do NIS e um aporte excessivo de iodo tem o efeito contrário (10).

O iodo, depois de passar para o interior da célula folicular, é transportado de forma passiva através da superfície apical de uma forma não totalmente esclarecida, mas que pode envolver a pendrina, uma proteína transportadora de iodo (11). É na superfície apical da célula folicular que a enzima tiroperoxidase (TPO), na presença de peróxido de hidrogénio, oxida o iodeto. Este torna-se assim mais reativo e liga-se a resíduos tirosil fornecidos pela tiroglobulina (Tg – uma proteína produzida pelas células foliculares e segregada para o lúmen folicular) produzindo monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). A TPO liga depois os grupos fenil de duas iodotirosinas, através de uma ponte diéter, para formar as hormonas tiroideias triiodotironina (T_3) e tiroxina (T_4) (12). A ligação de uma MIT a uma DIT produz a T_3 e a ligação de duas DIT produz a T_4 . Um maior aporte de iodo aumenta os rácios DIT/MIT e T_4/T_3 , enquanto que a CI tem o efeito contrário (13). A Tg iodada, que se encontra no colóide folicular, funciona assim como um reservatório de iodo e HT (6) – em situações de hiperplasia folicular, como nos casos extremos de CI, a quantidade observável de colóide

folicular diminuir drasticamente e o conteúdo total de iodo na tireóide pode ser renovado num único dia, sem armazenamento observável (6). A TSH atua em receptores tiroideus específicos para estimular a endocitose e clivagem da Tg por proteases lisossômicas, libertando as moléculas de T₃ e T₄ que continuam para o citoplasma e depois para a circulação (14). As HT são distribuídas pelos vários tecidos onde exercem a sua ação e são, então, degradadas – a semi-vida da T₄ em circulação é de 5 a 8 dias e a da T₃ é 1,5 a 3 dias. O iodo libertado pela sua degradação, na forma de iodeto, volta à circulação e é, como foi já explicado, excretado pelo rim na sua maioria ou captado pela tireóide ou outro órgão secundário (1).

A figura 1 ilustra todo o processamento metabólico do iodo na tireóide.

FIGURA 1. O metabolismo tiroideu do iodo



Retirado de : Walter F (2003) *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach*, Elsevier/Saunders, Chapter 48, "SYNTHESIS OF THYROID HORMONES" pp. 1300

3. A função tireoideia durante a gravidez e o desenvolvimento fetal

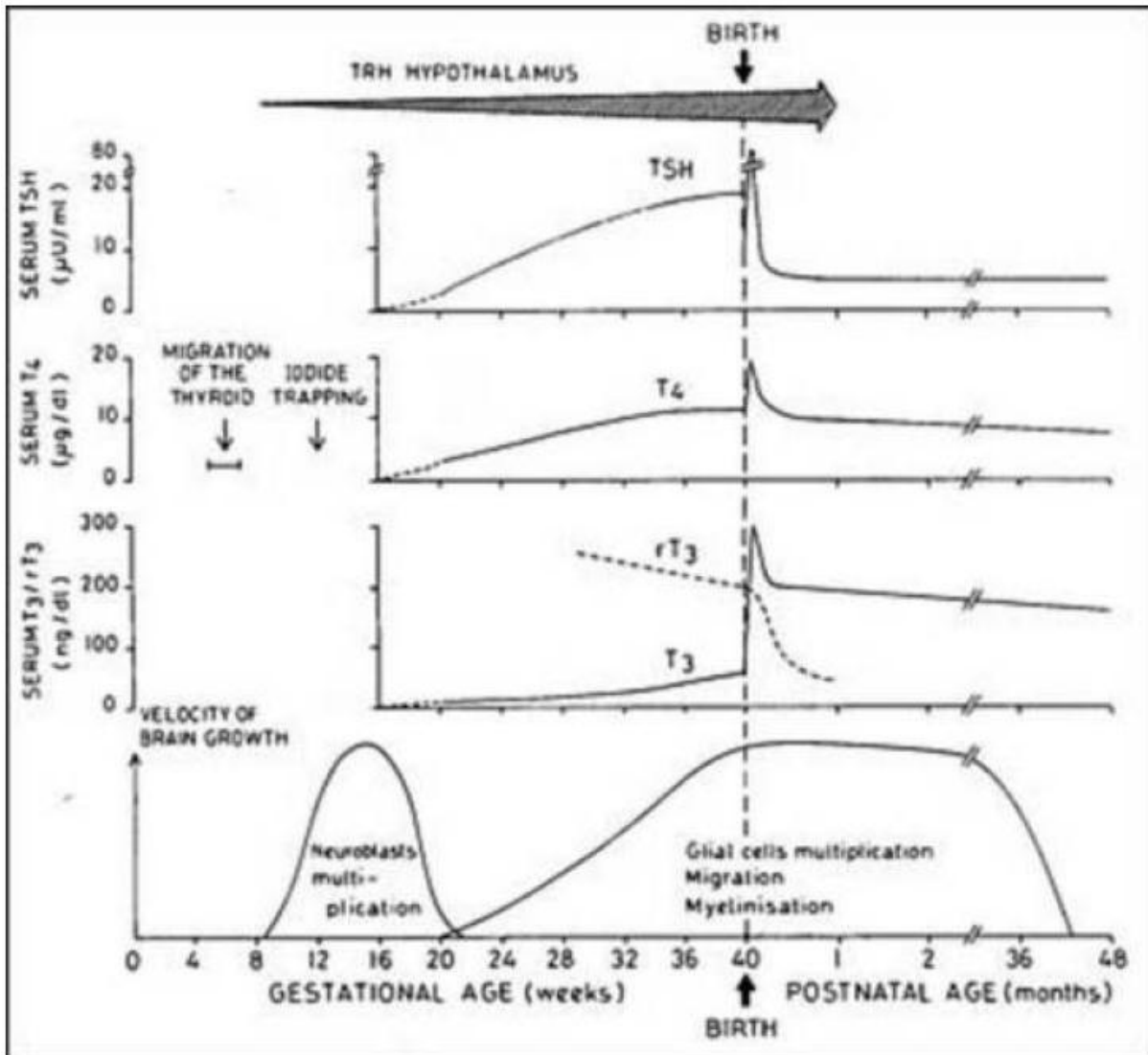
As HT têm grande relevância ao longo da vida, através das suas ações estimuladoras do metabolismo, da ativação catecolaminérgica e do crescimento (3). Contudo, adotam um papel verdadeiramente crucial durante a gravidez. Neste período, principalmente durante o primeiro trimestre, as necessidades aumentadas de HT, fruto da dependência do feto face à mãe, obrigam a tiróide a aumentar a sua atividade. Assim, é necessário que esteja disponível iodo em quantidade suficiente para tudo decorrer normalmente.

Existem quatro alterações que levam a um aumento de cerca de 50% na produção de HT: (i) o aumento da concentração de estrogénios, que provoca um aumento da concentração das proteínas transportadoras da tiroxina (TBG); (ii) a estimulação tireoideia provocada pela gonadotrofina coriônica humana (hCG); (iii) o aumento da filtração glomerular, que leva a um aumento da *clearance* renal de iodo; e (iv) mudanças no metabolismo periférico das HT, por influência da desidase das iodotironinas de tipo 3 (DI3), uma enzima placentária inativadora das HT. Estes factores têm de estar bem articulados e suportados por um aporte satisfatório de iodo para que a concentração de T_4 e T_3 aumente de acordo com o esperado e necessário para um correto desenvolvimento fetal (15).

Como se disse, as HT são especialmente importantes para o desenvolvimento do cérebro fetal. É importante referir que a T_4 é fundamental, uma vez que a hormona que se liga aos recetores nucleares das células fetais é a T_3 produzida perifericamente pela metabolização da T_4 , não a T_3 circulante. Assim, a hipotiroxinémia materna pode ter um impacto negativo no neurodesenvolvimento fetal (16). O desenvolvimento do cérebro fetal é caracterizado por dois períodos de velocidade de crescimento máxima. A primeira ocorre durante o 1º e 2º trimestres, entre o 3º e o 5º mês e corresponde à multiplicação migração e organização neuronal. A segunda fase tem lugar do 3º trimestre de gestação até ao 2-3º anos de idade da criança e corresponde a multiplicação e migração da glia, bem como à mielinização. Durante

a primeira, as HT são sobretudo de origem materna e, durante a segunda, de origem fetal (17). A DI3 protege o feto de um influxo excessivo de HT, mantendo as concentrações que são necessárias ao feto (2). A cronologia destes processos encontra-se ilustrada na figura 2.

FIGURA 2. Ontogénese e regulação da função tiroideia em relação com o desenvolvimento do cérebro, durante a fase fetal e pós-natal precoce (ref. 2)



O desenvolvimento do cérebro atravessa duas fases críticas, a primeira em que há desenvolvimento neuronal e o feto está dependente da T₄ materna e uma segunda em que há desenvolvimento da glia, sendo o feto já capaz de produzir as suas próprias hormonas tiroideias (note-se que o recém-nascido exibe um pico de produção de T₃, quando antes predominava a rT₃ proveniente da inativação da T₄ e T₃ maternas)

É reconhecido o potencial bociogênico da gravidez para a mãe e o feto, o que enfatiza a necessidade de a mãe dispor de reservas de iodo em quantidade razoável, previamente à concepção, para conseguir lidar com esta adaptação fisiológica da melhor maneira e evitar que surjam alterações patológicas, lesivas para a mãe mas, sobretudo, para a criança em desenvolvimento (15).

4. Recomendações quanto à ingestão de iodo

Vários estudos, usando diversas metodologias, tentaram determinar de forma exata as necessidades de iodo (1). O *Institute of Medicine* (IoM), uma organização que funciona como a academia nacional norte-americana no que diz respeito ao estabelecimento de padrões na área da Medicina, publicou em 2001 um relatório, com fundamentação extensa, que aponta valores recomendados de ingestão de várias vitaminas e elementos químicos, incluindo o iodo (18). A OMS, em associação com a UNICEF e o Conselho Internacional para o Controle das Doenças por Carência de Iodo (*International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders - ICCIDD*), propõe outro conjunto de valores, ligeiramente diferentes para alguns subgrupos populacionais (19). Estas recomendações podem ser consultadas na tabela 2.

Neste trabalho, são consideradas as necessidades médias estimadas (EAR – *estimated average requirement* proposta pelo IoM), que correspondem ao aporte suficiente para satisfazer as necessidades de iodo de metade da população de um dado subgrupo. Mais importante, o valor diário recomendado, quer pelo IoM (RDA – *recommended dietary allowance* ou AI – *adequate intake*) quer pela OMS (RNI – *recommended nutrient intake*). O IoM define RDA como o aporte satisfatório para 97-98% de um subgrupo e deriva-o da necessidade média estimada. Quando tal não é possível, fala-se de AI (*adequate intake*, aporte adequado), valor derivado do aporte observado em indivíduos eutiróides. A OMS define RNI como o aporte estimado para satisfazer as necessidades de “quase todos” os indivíduos de dado escalão etário.

Enquanto que os valores do IoM parecem apresentar uma melhor fundamentação, podemos considerar que a OMS, embora baseando-se na evidência científica disponível, emitiu recomendações mais pragmáticas. Portanto, as circunstâncias ditarão qual o conjunto de valores mais adequado a ter em conta pelo investigador ou clínico.

TABELA 2. Recomendações quanto à ingestão de iodo (em µg/dia) (IoM¹⁸ & OMS¹⁹)

<u>IoM</u>			<u>OMS</u>	
Faixa etária/ Subgrupo	NME (EAR)	VDR (RDA/AI)	Faixa etária/ Subgrupo	VDR (RNI)
Lactentes (0-12M)	-	110-130 ^(AI)	-	-
Crianças 1-8 ^a	65	90	Crianças 0-5A	90
Crianças 9-13 ^a	73	120	Crianças 6-12A	120
Adultos (≥ 14A)	95	150	Adultos (≥ 12A)	150
Grávidas	160	220	Grávidas	250
Amamentação	200	290	Amamentação	250

NME – necessidade média diária (EAR- *estimated daily requirements*); VDR – valor diário recomendado (RDA – *recommended dietary allowance*; AI – *adequate intake*; RNI – *recommended nutrient intake*)

Adaptado de Zimmermann MB. *Iodine deficiency. Endocrine Reviews*, June 2009, 30(4):380 (1), com dados do IoM (18) e da OMS (19)

É pertinente um breve enquadramento destes valores, de acordo com as fontes. Quanto aos adultos, o IoM e a OMS concordam nos valores propostos e apoiam-se em estudos que não apontam para variações das necessidades de iodo com a idade ou sexo. Quanto às grávidas, as necessidades de iodo estão aumentadas devido a: aumento da atividade tiroideia para suprir as necessidades hormonais maternas e fetais; transferência de iodo para o feto, particularmente após as 20 semanas, quando a tireóide fetal concentra iodo; e aumento da *clearance* renal (20). O cálculo desta combinação de fatores é difícil, portanto o IoM e a OMS baseiam-se no aporte necessário para evitar um aumento da massa tiroideia. As necessidades durante a amamentação resultam da adição das necessidades de uma mulher adulta e a quantidade de iodo segregada diariamente para o leite em condições normais. Os valores para

os lactentes foram obtidos através concentração de iodo no leite materno média nos EUA, no início dos anos 1980, numa altura em que haveria um aporte excessivo de iodo podendo, portanto, estar sobre-estimados (1). Quanto às crianças há poucos dados, nomeadamente um estudo em crianças de 8 anos, o que leva ao valor encontrado pelo IoM. A OMS faz a divisão entre a população pré-escolar e escolar, provavelmente por proporcionar uma abordagem mais prática e para estabelecer uma transição mais segura para os valores de adultos.

5. Métodos de avaliação da nutrição em iodo

A literatura existente refere quatro indicadores para avaliar a nutrição em iodo e, portanto, a CI em indivíduos e populações: a iodúria; o volume da tiróide; os níveis de TSH; e os níveis de tiroglobulina (1,19). Cada um deles pode ser útil em diferentes situações, sendo vitais para identificar situações de CI e monitorizar a situação ao longo do tempo.

O indicador mais utilizado é a iodúria, por ser um indicador fiável do aporte recente de iodo (19). Apesar das limitações que apresenta como um indicador para indivíduos – aporte, excreção de iodo e nível de hidratação altamente variáveis – é um excelente indicador populacional, uma vez que estas variações individuais se anulam quando estudamos uma população de dimensões razoáveis (estudos nacionais e regionais). Desta forma, a iodúria permite resultados fiáveis sem a necessidade de doseamentos seriados ao longo do tempo, utilizando-se a mediana dos resultados obtidos para a amostra, em $\mu\text{g/L}$ (2). Além disso, as amostras são relativamente fáceis de obter. A contaminação dos resultados em laboratório é contudo uma preocupação, o que exige um manuseamento metuculoso das amostras. É principalmente usada em estudos de CI em grávidas e crianças de idade escolar, que representam a maior parte dos estudos populacionais existentes de CI e responde, ainda, a variações no aporte de iodo de forma imediata (1). A OMS, em colaboração com o ICCIDD e a UNICEF, propõem que se interprete os valores observados de iodúria da forma que consta nas tabelas 3 e 4 (19).

TABELA 3. Critérios para avaliação da nutrição em iodo, baseados na mediana das iodúrias, em crianças em idade escolar (OMS/UNICEF/ICCIDD, 2007)

Iodúria (mediana- $\mu\text{g/L}$)	Aporte de iodo	Avaliação
<20	Insuficiente	CI severa
20-49	Insuficiente	CI moderada
50-99	Insuficiente	CI ligeira
100-199	Adequado	Situação ótima
200-299	Superior ao recomendado	Risco de hipertiroidismo induzido pelo iodo (HII) em grupos suscetíveis
≥ 300	Excessivo	Risco de HII e doença auto-imune da tiróide

TABELA 4. Critérios para avaliação da nutrição em iodo, baseados na mediana das iodúrias, em grávidas, mulheres a amamentar e crianças com menos de 2 anos (OMS/UNICEF/ICCIDD, 2007)

	Iodúria (mediana- $\mu\text{g/L}$)	Aporte de iodo
Grávidas	<150	Insuficiente
	150-249	Adequado
	250-499	Superior ao recomendado
	≥ 500	Excessivo
Amamentação	<100	Insuficiente
	≥ 100	Adequado
Crianças < 2 anos	<100	Insuficiente
	≥ 100	Adequado

Outro indicador de grande importância é o volume da tiróide (VT), que pode ser avaliado através da inspeção e palpação do pescoço ou por ecografia. De facto, se pensarmos que uma das manifestações clássicas da CI é o bócio endémico, é natural que a avaliação simples do VT através da palpação seja também uma das técnicas clássicas para avaliação da CI. É considerada a existência de bócio quando cada lobo lateral da tiróide tem um volume maior do que o da falange terminal dos polegares do sujeito a ser examinado (2). A razão entre o número de casos positivos para bócio e o total de indivíduos na amostra resulta na taxa de bócio em determinada população, um indicador importante de CI. A OMS propõe um sistema de classificação simples para avaliar a gravidade dos casos de bócio: o grau 0 é

definido como uma tiróide não palpável e não visível à inspeção; o grau 1 como um bócio palpável mas não visível; e o grau 2 como um bócio em que a tiróide é claramente visível com o pescoço em posição normal (19). Este método é bastante interessante, por não exigir recursos financeiros ou técnicos, mas apresenta claras limitações: a especificidade e sensibilidade são baixas devido à variabilidade interobservador e o VT muda lentamente com alterações no aporte de iodo, não refletindo o aporte nesse momento. De facto, a glândula tiroideia pode mesmo nunca voltar ao volume normal, mesmo com aporte adequado de iodo. A medição do VT por ecografia garante uma maior precisão que a palpação, principalmente em áreas de CI ligeira a moderada, com bócios de pequena dimensão (1). Foram calculados valores de referência para o sexo masculino e feminino dos 6 aos 12 anos, tendo em conta a idade e a superfície corporal. Considera-se que existe bócio quando o VT é superior ao percentil 97 (21). Contudo, continua a observar-se a difícil correlação com o aporte de iodo, além de ser necessário equipamento e pessoal especializado. Mesmo com este método, a variabilidade interobservador pode ir até aos 26% (1). A medição do volume tiroideu é mais aplicada em populações de crianças em idade escolar e países subdesenvolvidos e a taxa de bócio da população pode ser correlacionada até certo grau com a CI, principalmente de forma a assinalar um potencial problema de saúde pública. A OMS propõe, nesse sentido, para populações de crianças em idade escolar (6-12 anos), um valor de 5%, que indica uma CI ligeira. Taxas de bócio de 20% já indicam CI moderada e iguais ou superiores a 30% indicam CI severa (19). Estes critérios estão expostos na tabela 5.

TABELA 5. Critérios para avaliação da CI, de acordo com a taxa de bócio numa população de crianças em idade escolar (6-12 anos) (OMS/ICCIDD/UNICEF 2007)

	Grau de CI			
	Ausente	Ligeira	Moderada	Severa
Taxa de bócio	0,0-4,9%	5,0-19,9%	20,0-29,9%	≥ 30%

Existem ainda dois indicadores séricos que, embora secundários, podem ser úteis em determinados casos – a TSH e a Tg.

Como a CI afeta negativamente a função tiroideia, é de esperar um aumento compensatório da TSH nestes casos. Contudo, em quase todas as idades, à exceção dos recém-nascidos, a TSH encontra-se ligeiramente elevada, mas dentro dos valores normais em situações documentadas de CI, o que o torna um marcador relativamente insensível (1). Contudo, devido ao elevado *turnover* de iodo observável em recém-nascidos, a concentração sérica de TSH é correlacionável com a avaliação da nutrição em iodo. Nestes casos, o doseamento da TSH pode ser enquadrado no rastreio neonatal de doenças metabólicas, embora tenha de ser feito pelo menos 48h após o parto para evitar a hiperatividade fisiológica tiroideia do recém-nascido (2, 19). A OMS propõe que valores >5 mUI/l em $<3\%$ dos recém-nascidos de uma população indiquem um aporte suficiente de iodo (19).

A Tg, proteína precursora das HT, pode ser detetada em todos os indivíduos saudáveis, mas a sua concentração sérica aumenta significativa com a hiperplasia tiroideia e bócio característicos da CI (19). Por ser um indicador de CI muito mais sensível que a TSH ou a T_4 , a sua utilização torna-se bastante interessante. Contudo, é um exame laborioso (a menos que se utilize um método relativamente novo de doseamento rápido em gotas de sangue seco), de difícil reprodutibilidade e que pode dar um valor subestimado com presença de anticorpos anti-Tg (1). Existem, no entanto, já valores de referência para um aporte suficiente de iodo em crianças com idade escolar (4-40 $\mu\text{g/L}$) (22) e a Tg é um indicador interessante para monitorização após a introdução de um programa de controlo da CI, respondendo em meses a correção do aporte de iodo.

Em suma, o indicador mais utilizado para a avaliação da nutrição em iodo de uma população é a iodúria em crianças de idade escolar. Só quanto às grávidas, devido às

alterações do metabolismo do iodo e da função tiroideia durante a gravidez, será prudente conduzir estudos direcionados, frequentemente recorrendo também à iodúria.

O VT terá importância na avaliação a longo prazo, principalmente nas crianças em idade escolar anos após a introdução de um programa de combate à CI, e a Tg na avaliação a médio-prazo, principalmente se se tornar um método mais fiável e fácil de usar. A TSH mantém-se com um indicador relevante na população de recém-nascidos. A tabela 6 sumariza também os aspetos a ter em conta no diagnóstico de CI e na sua avaliação a longo prazo.

TABELA 6. Fatores a ter em conta quanto à utilização dos indicadores da nutrição em iodo a nível populacional (OMS/ICCIDD/UNICEF 2007, adaptado da ref. 19)

Indicador de Monitorização (Unidade)	Avaliação por grupo etário	Vantagens	Desvantagens
Concentração Média de iodúria (µg/L)	Crianças em idade escolar e mulheres grávidas	<ul style="list-style-type: none"> - amostras isoladas são fáceis de obter; - melhor marcador bioquímico do aporte em iodo, quando levado a cabo por tecnologia e amostragem adequados; - a amostragem em larga escala e a baixo custo é possível; - estão definidos intervalos de referência; - assegurado por programas de controlo de qualidade; 	<ul style="list-style-type: none"> - avalia o aporte de iodo somente dos últimos dias; - é necessária prática laboratorial; - requer grande número de amostras para ultrapassar variantes biológicas entre os indivíduos, como o estado de hidratação; - não permite avaliação individual;
Taxa de bócio – palpação (%)	Crianças em idade escolar	<ul style="list-style-type: none"> - teste de rastreio rápido e simples; - não requer equipamento especializado; 	<ul style="list-style-type: none"> - especificidade e sensibilidade baixas devido a variação interobservador; - Fraca resposta a diferentes aportes de iodo;
Taxa de bócio – ecografia (%)	Crianças em idade escolar	<ul style="list-style-type: none"> - medição do volume tiroideu mais precisa que a palpação; - segura e não invasiva; - existem valores internacionais de referência consoante idade, sexo e superfície corporal; 	<ul style="list-style-type: none"> - equipamento dispendioso e que requer fonte elétrica; - necessita operador especializado; - Fraca resposta a diferentes aportes de iodo;
TSH (mUI/L)	Recém-nascidos	<ul style="list-style-type: none"> - avalia a função tiroideia numa idade em que a carência de iodo afeta diretamente o desenvolvimento cognitivo; - dados disponíveis através de programas de rastreio neonatal; - metodologia simples; - armazenadas em locais frios e secos por semanas; 	<ul style="list-style-type: none"> - dispendioso e por isso não recomendado para rastreio da população; - os antissépticos com iodo, usados no parto, modificam resultados; - requer teste sensível e standardizado; - amostragem por cordocentese ou teste do pezinho até 48h depois do parto;
Tg (µg/L)	Crianças em idade escolar	<ul style="list-style-type: none"> - metodologia simples; - armazenadas em locais frios e secos por semanas; - sinaliza a correção do aporte de iodo em meses; - existe valores de referência; 	<ul style="list-style-type: none"> - teste imunológico dispendioso; - requer uma infraestrutura laboratorial;

C. AS CONSEQUÊNCIAS DA CARÊNCIA DE IODO

1. A adaptação da tiróide à carência de iodo

Numa situação de carência de iodo, seria natural que a produção de HT fosse imediatamente afetada. Contudo, há vários mecanismos de compensação. À medida que o aporte de iodo cai abaixo de 100 µg/dia e a produção de HT diminui, a secreção de TSH aumenta para estimular o tecido tiroideu e impedir que a concentração de HT desça demasiado (1). Como vimos, os dois órgãos responsáveis pela *clearance* do iodo do plasma são a tiróide e o rim. A *clearance* renal é um fenómeno passivo na prática, mas a *clearance* tiroideia é um fenómeno ativo de grau variável. Sendo assim, a ação estimulante da TSH, que se manifesta através da hiperplasia e hipertrofia do tecido tiroideu, leva diretamente a um aumento da capacidade tiroideia de fixação do iodo e à diminuição da excreção renal (23), com diminuição da iodúria. A TSH estimula ainda a clivagem da Tg e a síntese preferencial de T₃, levando a uma hipotiroxinémia relativa, que muitos estudos apresentam como prejudicial, principalmente na mulher grávida (16, 24, 25). A conversão periférica de T₄ em T₃ está também aumentada. É ainda possível que seja a sensibilidade tiroideia à TSH que se encontre aumentada, e não o nível de TSH em si, o que ajuda a explicar a manutenção de níveis de TSH normais em casos de CI ligeira a moderada (2). De todas as formas, a secreção de Tg está aumentada em caso de CI, mesmo ligeira, o que reflecte a hiperfunção tiroideia e justifica a sua utilização como um dos indicadores de CI já abordados (26). Desde que o aporte diário se mantenha acima dos 50 µg, a tiróide consegue manter uma captação de iodo e reservas dentro dos limites normais, apesar de uma diminuição da iodémia. Abaixo desse valor (CI moderada a severa), mesmo os mecanismos de compensação tornam-se insuficientes, a quantidade de iodo absorvida pela tiróide cai, as reservas tiroideias esgotam-se e desenvolve-se bócio aparente (23). O padrão característico de crianças de áreas com CI

moderada a severa é o seguinte: TSH elevada de forma variável; T₄ diminuída; e T₃ normal ou ligeiramente aumentada, o que reflecte esta adaptação (1).

Há, portanto, dois mecanismos fisiopatológicos a ter em conta quando pensamos nas doenças provocadas pela CI. Temos hipotiroidismo franco nas situações de CI severa, com bócio aparente e graves efeitos no desenvolvimento neurológico, que corresponde ao entendimento clássico e amplamente aceite da CI. Por outro lado, observa-se hipotiroidismo subclínico ou hipotiroxinémia ligeira nas situações de CI ligeira a moderada, que leva a alterações menos exuberantes. Esta última situação tem sido alvo de estudo intenso nos últimos anos, apresentando-se como uma área mais controversa e menos explorada, com potenciais implicações para a saúde pública mais subtis. Deve-se ainda ter em conta que as perturbações devidas à CI devem ser pensadas, na maior parte das vezes, como doenças de uma população e não de indivíduos em particular. Como foi discutido no início deste trabalho, há zonas naturalmente pobres em iodo e, mesmo com uma dieta saudável, torna-se difícil impedir o aparecimento da CI a não ser que haja introdução de produtos alimentares mais ricos em iodo obtidos noutras zonas.

2. Carência severa – as doenças por carência de iodo clássicas

Serão agora apresentadas as patologias que correspondem ao entendimento clássico de CI: o bócio endémico e o cretinismo, que muitos autores consideram mais apropriado designar por hipotiroidismo congénito, nas suas apresentações predominantemente neurológica ou mixedematosa (2). Apesar da separação em entidades clínicas distintas, estas doenças são fruto de uma mesma situação – a CI severa – com repercussões diferentes em diferentes subgrupos populacionais.

O bócio é a manifestação mais óbvia de CI – como foi abordado, o aumento do volume da glândula tiróide constitui uma resposta compensatória expectável. Há séculos que se observa que existem regiões do mundo mais propensas a esta patologia, com uma porção

significativa da população afetada – regiões endêmicas, daí a designação de bócio endêmico. Atualmente, considera-se a existência de bócio endêmico em populações nas quais mais de 5% das crianças dos 6 aos 12 anos apresentam VT aumentados (2). A associação desta doença populacional à CI foi sendo comprovada através da verificação de vários fatores: um baixo aporte de iodo em regiões de bócio endêmico, uma melhoria marcada quando se corrigia esta situação, alterações no metabolismo destas populações compatíveis com esta hipótese e estudos em animais com resultados similares (2).

O bócio associado a CI é inicialmente difuso mas tem tendência a assumir a forma nodular, uma vez que a replicação das células foliculares induzida pela TSH favorece o aparecimento de mutações associadas a ativação, função e crescimento tiroideus independentes da TSH (27). Portanto, em regiões que sofrem de CI, as crianças e adolescentes apresentam normalmente bócios difusos, enquanto que adultos e idosos expostos a CI prolongada tendem a apresentar bócio nodular. Contudo, em situações de CI extremamente severa, esses nódulos autônomos não dispõem de substrato para levar ao aparecimento de hipertiroidismo (o que pode acontecer em situações de CI ligeira a moderada). Sendo assim, o bócio endêmico está classicamente associado a hipotiroidismo franco, principalmente em descrições históricas de áreas com CI extremamente severa (1, 2, 27). É de notar que, após uma fase inicial, o aumento do VT até é contraproducente, uma vez que está associado a uma desregulação na produção das HT (2).

É nas grávidas que o hipotiroidismo e a CI são mais preocupantes. As HT maternas, numa primeira fase, e o aporte materno de iodo, numa segunda fase, são essenciais para a maturação do SNC, particularmente no que se refere à mielinização durante o período fetal e pós-natal precoce. Portanto, o hipotiroidismo materno e/ou CI por parte da mãe tem consequências catastróficas para o feto, quem podem tomar a forma de um atraso mental severo permanente (cretinismo) ou mesmo a morte do feto ou recém-nascido (27). Está bem

descrita a associação entre bócio endêmico e cretinismo. Em zonas de CI severa, o cretinismo pode atingir 5-15% da população (23). O cretinismo, além de atraso mental, acarreta outras anomalias somáticas e neurológicas, assumindo duas formas principais – a neurológica e a mixedematosa – embora haja uma sobreposição considerável entre elas (25, 27). Esta diferenciação foi primeiro descrita por McCarrison enquanto estudava o cretinismo no norte da Índia, no início do século XX. McCarrison notou que havia uma forma mais associada a alterações neuromotoras (como estrabismo, surdez-mudez e diplegia espástica), frequentemente com bócio, que denominou de cretinismo neurológico. Por outro lado, observou casos de cretinismo com evidências de hipotireoidismo severo (mixedema, distribuição pilosa e capilar deficiente), baixa estatura e com atraso marcado da maturação óssea e sexual, frequentemente sem bócio e sem surdez – a forma que designou de hipotireoidismo mixedematoso. As duas formas têm um grau variável de severidade, como seria de esperar em patologia causadas por carências nutritivas (2). O cretinismo neurológico, a forma considerada mais grave, está associada a hipotireoidismo materno durante a primeira metade da gravidez (principalmente das 12 às 20 semanas), mesmo se se verificar posteriormente um estado eutiroideu. Por outro lado, o hipotireoidismo mixedematoso está associado a deficiência de iodo severa na segunda metade da gravidez, altura em que o feto já sintetiza HT próprias, e que se prolonga após o nascimento, estando também descritas lesões do tecido tiroideu (27). Para o cretinismo mixedematoso, dada a fisiopatologia descrita, podem também contribuir factores como substâncias bociogénicas (tiocianato alimentar), deficiência de selénio e, mais controversamente, mecanismos imunológicos (2).

A evidência existente aponta fortemente para o cretinismo possa ser prevenido, na grande maioria dos casos, com uma correta suplementação de iodo às grávidas de áreas afetadas por cretinismo e bócio endêmico – estudos conduzidos na Papua Nova Guiné, no Congo, na China Ocidental, no Peru e no Equador, entre outros, comprovam-no (1). Esta

estratégia, aplicada em zonas de CI severa, pode também trazer reduções na mortalidade neonatal e infantil até 50% (25, 27).

Para além destas patologias, descritas há décadas, existem fortes evidências de que a CI severa afeta negativamente o peso ao nascimento e o crescimento posterior das crianças (25). Além disso, há relatos observacionais de que as populações sujeitas a CI severa demonstram uma apatia a falta de produtividade significativas (19).

No seu conjunto, as doenças provocadas pela CI severa, embora raras nos países desenvolvidos, continuam a ser combatidas nos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos enquanto problema importante de saúde pública, nomeadamente pelo ICCIDD, em articulação com a OMS e a UNICEF. Além disso, enquanto ponto de partida para a compreensão das consequências da CI, apontam certos mecanismos fisiopatológicos e seus efeitos que poderão também ter um papel na CILM observada em muitos países desenvolvidos, numa escala menor mas não dispicienda. De facto, as consequências da CI ligeira a moderada têm vindo a ser cada vez mais estudadas nos últimos anos, tornando-se evidente o seu potencial como problemas de saúde pública.

3. Carência ligeira a moderada – as “novas” doenças por carência de iodo

Os potenciais efeitos adversos da CILM são ainda pouco claros. Vários autores têm postulado que o hipotiroidismo subclínico, a hipotiroxinémia isolada passageira em certas fase da gravidez e um deficiente aporte de iodo ao feto poderão afetar negativamente o futuro desenvolvimento psicomotor e cognitivo (DPMC) da criança (20). Outra linha de estudo têm-se debruçado sobre a possibilidade de a CILM poder provocar hipotiroidismo subclínico nas crianças, adolescentes e adultos (uma patologia que em si mesma tem sido alvo de intenso estudo com uma diversidade de potenciais efeitos nocivos) ou predispor a outras patologias, como o hipertiroidismo (1, 2, 27). Convém notar que esta é, ainda, uma área onde a maior

parte dos estudos são recentes, a evidência disponível pouco sólida e as conclusões apresentadas controversas. Neste trabalho irá ser abordada a informação disponível sobre os potenciais efeitos da CILM durante a gravidez, durante a infância e adolescência e durante a idade adulta.

- **Gravidez**

Considera-se que uma população de grávidas tem CILM se a mediana de iodúrias estiver entre os 50 e os 150 $\mu\text{g/L}$ (19, 28). Os efeitos da CILM materna sobre o desenvolvimento embrionário e fetal têm sido amplamente discutidos e estudados nos últimos anos. Como já foi abordado neste trabalho, um aporte suficiente de HT maternas e iodo é imprescindível para um correto desenvolvimento do SNC. Tendo ainda em conta que a CI severa provoca alterações neurológicas graves, foi avançada a hipótese de a CILM poder ter um efeito semelhante em menor escala. Existiria assim um espectro de doenças causadas pela CI. Se esta hipótese se confirmasse, seria de esperar que o DPMC da criança fosse atingido, algo evidenciável através da aplicação de escalas de desenvolvimento padronizadas. A hipotiroxinemia materna e a hipertirotrópinemia (aumento da TSH) do recém-nascido podem ser indicadores de disfunção tiroideia ligeira durante a gravidez, relacionada com a CILM, e são também abrangidos por estudos nesta área.

Existe um artigo de revisão muito interessante, de 2013, por Trumpff *et al.* (20), que analisa os estudos conduzidos na Europa (maioritariamente na Europa do Sul) desde a década de 90, explorando a relação existente entre a CILM durante a gravidez e as consequências para o DPMC na infância. Quatro estudos realizados nos Países Baixos, um na Rússia, um em Portugal (por Costeira *et al.*, de 2011, aos 18 meses pós-parto) e um em Espanha relatam um provável efeito negativo da hipotiroxinemia materna ($T_4l < 9-11,76 \mu\text{g/dl}$), mesmo com TSH normal, sobre o DPMC, a socialização e comunicação verbal e não-verbal na infância (29-35).

Trumpff *et al.* descrevem ainda 5 estudos que apontam para uma associação entre a hipertirotrópica neonatal e um pior DPMC. Finalmente, citam um estudo italiano e quatro estudos espanhóis que tentaram associar diretamente o aporte materno de iodo durante a gravidez e o DPMC infantil, mas que apresentam resultados contraditórios (um dos estudos associou um maior aporte de iodo a um pior DPMC) (36-40). Estes estudos foram também encarados com algum ceticismo em revisões por autores importantes, que neles detetam vieses importantes, e afirmam que a relação entre a hipotiroxinemia materna (aparentemente prejudicial segundo a evidência disponível) e o aporte materno de iodo não foi comprovada. No entanto, consideram que existe alguma evidência de que o aporte materno de iodo afeta negativamente o DPMC na infância, concluindo que serão necessários mais estudos para esclarecer esta questão (1, 23, 25, 41). Além disso, citam estudos que apontam para inexistência de diferenças apreciáveis nos valores das HT e da TSH entre as grávidas com suplementação e sem suplementação de iodo, apesar de se conseguir uma diminuição do VT e dos valores séricos de Tg. Concluem, portanto, que a glândula tiroideia materna conseguirá compensar uma CILM, mas que são necessários mais estudos acerca do seu impacto sobre o DPMC na infância.

Uma explicação plausível pode ser a de que, numa situação de CILM, existirá um aumento inicial de TSH, como mecanismo de compensação, que leva à secreção preferencial de T₃. A T₃ libertada inibiria a secreção de TSH, que regressaria a valores normais. Deste modo, as grávidas com CILM exibiriam o padrão, observado em vários estudos, de TSH normal com rácio T₃/T₄, VT e Tg sérica aumentados. No entanto, a T₄ materna terá um papel vital no desenvolvimento fetal, pelo que estas alterações, aparentemente menores, podem ter uma importância crítica no momento em que a formação e diferenciação do sistema nervoso fetal está a ocorrer (42). Tem-se especulado que uma redução na sua concentração, sem hipotiroidismo e mesmo no limiar inferior dos intervalos de referência estabelecidos, pode ter

um impacto negativo sobre o feto, propondo-se mesmo que esta situação seja encarada como uma entidade clínica por direito próprio – a hipotiroxinemia materna isolada.

Um estudo de 2011 que se debruçou sobre esta questão, por Moleti et al. (43), oferece algumas perspectivas interessantes. Reafirmou que a evidência disponível apoia fortemente a hipótese de que a hipotiroxinemia materna, mesmo sem elevação da TSH, é prejudicial para o desenvolvimento do feto, principalmente na primeira metade da gravidez. Referiu, contudo, que continuam a faltar intervalos de referência padronizados para a T₄l adequados à idade gestacional e subscreveu a recomendação feita por Morreale de Escobar et al. de que as grávidas com hipotiroxinemia isolada (abaixo do percentil 10) devem ser tratadas com L-tiroxina (16). Escreveram, ainda, sobre um fenómeno bastante curioso e relevante para este trabalho: na tentativa de encontrar valores adequados para a idade gestacional, um estudo suíço concluiu que as grávidas apresentavam valores de T₄l superiores aos intervalos de referência do fabricante para as mulheres não-grávidas, enquanto que um estudo inglês descreveu o contrário. Moleti et al. perguntaram-se se o aporte de iodo não poderia ser uma possível explicação e citaram dados que retratam a população do primeiro estudo como tendo um aporte suficiente em iodo, enquanto que a inglesa teria CILM. Assim, a CILM perturbaria não só o padrão esperado de aumento da secreção de T₄l durante a gravidez, como comprometeria a avaliação baseada em percentis da população em que as grávidas se inserem. Esta observação, combinada com a constatação de que a suplementação de iodo é eficaz a restaurar a eutiroidia em grávidas hipotiroxinémicas (40), poderá ser uma peça importante para reforçar a associação entre a hipotiroxinemia materna e a CILM.

Além de um atraso no DPMC, considerado de forma tradicional (diminuição do QI e da performance motora), tem-se também especulado que a CILM materna pode estar ligada ao aparecimento de autismo e da perturbação de hiperatividade com défice de atenção (44), além de poder, como a CI severa, contribuir para um aumento na taxa de mortalidade infantil

(45) e para uma redução do peso ao nascimento (46). Apesar do foco na saúde fetal e do recém-nascido, a própria grávida pode ser negativamente afetada – tendo em conta as evidências de que a gravidez representa um forte estímulo bociogénico e que a CILM pode ser uma das causas subjacentes, a não-regressão ou regressão parcial do bócio após a gestação forma um terreno propício ao aparecimento de doenças da tiróide (15).

Portanto, embora sejam necessários mais estudos para esclarecer esta questão, será válida a conclusão, avançada pela maioria dos autores nesta área, de que devem ser tomadas medidas para assegurar um aporte de iodo suficiente desde o início da gravidez. A forma mais eficiente e segura será controlar a CILM para toda a população, de forma a assegurar que as mulheres em idade fértil dispõem de reservas tiroideias de iodo quando engravidarem (25).

- **Infância e adolescência**

Apesar de a altura mais importante para o neurodesenvolvimento ser, indubitavelmente, a gestação, este processo prolonga-se pela infância, principalmente até aos 3 anos (19). O aporte de iodo durante a lactação e a fase de desmame constitui uma preocupação, pelo que se deve assegurar um bom aporte de iodo às mulheres a amamentar e na alimentação dada aos lactentes na fase de diversificação (1). As grávidas e as crianças constituem os subgrupos populacionais em maior risco (25), o que justifica ainda a razão pela qual são frequentemente escolhidas para avaliar a nutrição em iodo de uma população.

Zimmermann refere dois estudos que tentaram perceber a relação entre a CILM e o desempenho motor e cognitivo na infância (25). Um foi conduzido na Albânia, em crianças dos 10 aos 12 anos (47) e outro foi levado a cabo na Nova Zelândia, em crianças dos 10 aos 13 anos (48). Estes estudos, que terão sido os mais bem construídos nesta área, relatam uma melhoria significativa na performance motora e cognitiva após a introdução de suplementação de iodo em crianças com CI moderada. Pensa-se que um dos mecanismos subjacentes será

uma melhoria no processo de mielinização do SNC, mediada pelo aumento da concentração das HT. Estas poderão também ter efeitos sobre os neurotransmissores e o metabolismo da glicose a esse nível (25).

Os dados relativos à relação do aporte de iodo com o crescimento não são consistentes, sendo que a maioria aponta para uma correlação modesta. Contudo, há evidências de que o bócio e a disfunção tiroideia poderão estar associados a uma diminuição nas concentrações séricas de IGF-1 e IGFBP-3, hormonas importantes para a promoção do crescimento (49).

A CI crónica pode ainda levar a um aumento da TSH, sem alterações nas HT segundo os intervalo de referência considerados – ou seja, uma situação de hipotiroidismo subclínico (1). A evidência disponível tem vindo a provar que, entre as várias consequências do hipotiroidismo subclínico, se encontra um aumento do risco aterogénico. Em particular, um estudo revelou que o tratamento com iodo de crianças com hipotiroidismo subclínico, além de baixar a concentração da TSH para valores normais, descia ainda as concentrações de peptídeo-C e de colesterol LDL (50). Se considerarmos que a patologia cardiovascular é de enorme importância nos países desenvolvidos, esta é uma questão que merecerá mais atenção e estudos.

- **Adultos**

Nos adultos, a CILM parece estar associada a uma maior taxa de neoplasias malignas agressivas da tiróide e, como já foi referido para a CI severa, há uma tendência para se formar primeiro um bócio difuso que tem tendência a tornar-se nodular. O aporte de iodo na CILM permite que o bócio nodular possa cursar com hipertiroidismo, especialmente se uma CILM crónica for corrigida com a introdução de iodo (23). Vários estudos notaram ainda efeitos

secundários subtis mas abrangentes nas populações com CILM: pior desempenho cognitivo, apatia e redução da produtividade (19).

A tabela 7 sumariza as consequências da CI descritas neste capítulo.

TABELA 7. O espectro das doenças devidas à carência de iodo (adaptado da ref. 19)

Grupo etário	Possíveis consequências da carência de iodo
Gravidez (feto e recém nascido)	Aborto espontâneo Nado morto Anomalias congénitas Mortalidade e morbidade perinatal aumentadas Cretinismo endémico Hipotiroidismo e bócio neonatal Atraso no desenvolvimento psicomotor e cognitivo Suscetibilidade aumentada da tiróide às radiações
Crianças e adolescentes	Bócio Hipotiroidismo/Hipotiroidismo subclínico Pior desempenho motor e cognitivo Atraso na maturação física Suscetibilidade aumentada da tiróide às radiações
Adultos	Bócio (e suas complicações) Hipotiroidismo Pior desempenho cognitivo Hipertiroidismo espontâneo nos idosos Hipertiroidismo induzido pelo iodo Suscetibilidade aumentada da tiróide às radiações

D. A CARÊNCIA DE IODO: UM PROBLEMA À ESCALA GLOBAL

1. A monitorização mundial da carência de iodo

Como foi referido no primeiro capítulo deste trabalho, a distribuição de iodo não segue uma distribuição uniforme – as zonas montanhosas, por exemplo, têm geralmente solos mais pobres em iodo. Desde cedo que se observou a maior prevalência de bócio endémico nessas zonas (estão descritas expressões ilustrativas como “cretino dos Alpes”). Apenas no século XX foram efetuados levantamentos mais científicos na situação, um pouco por todo o mundo, e só nas últimas décadas têm havido um esforço sistemático de monitorização mundial (51).

Importa, portanto, fazer um breve enquadramento histórico. Em 1960, a OMS publicou o primeiro relatório sobre o bócio e a CI, sublinhando a gravidade do problema. Em 1983, surgiu o conceito já aqui explorado de “perturbações devidas à carência de iodo”, que chamou a atenção para a miríade de consequências da CI, com prioridade para os efeitos sobre o neurodesenvolvimento. Em 1985, foi fundado o ICCIDD, com o apoio da UNICEF, da OMS e do governo australiano, com o objetivo de aplicar no terreno a evidência teórica disponível. Desde aí, têm-se seguido várias iniciativas e recomendações a nível mundial, dando um peso institucional a esta questão. Novos programas de combate à CI foram lançados, incluindo o maior até à data, na China. Os produtores de sal juntaram-se a várias organizações académicas e internacionais em 2001, formando a *Network for the Sustained Elimination of Iodine Deficiency*, visando o objetivo já declarado pela ONU, de erradicar a CI. Esta rede associa-se ao ICCIDD, em 2012, nascendo o *ICCIDD Global Network*. Atualmente, esta organização monitoriza regularmente a nutrição em iodo a nível mundial, divulga informação sobre o problema e exerce sensibilização junto dos governos e *media* mundiais, com o apoio da UNICEF e da ONU. A situação mundial, as *newsletters* publicadas

pelo ICCIDD, documentos oficiais, ligações a estudos relevantes e notícias diversas sobre a CI, incluindo a informação contida neste parágrafo, podem ser encontradas no site da organização – www.iccidd.org (52).

A OMS, a UNICEF e o ICCIDD publicam documentos orientadores com alguma regularidade, o último com grande impacto de 2007 – *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination, 3rd Edition* (19). Outras organizações que têm liderado o esforço para erradicar a CI incluem a Iniciativa dos Micronutrientes, os comités nacionais de controlo da CI, a fundação Kiwanis, a fundação Gates e múltiplos programas de ajuda internacional (1).

2. Um problema com uma distribuição mundial em constante mudança

Como foi dito, a CI teve, ao longo da história, um impacto particularmente forte em zonas montanhosas. Algumas planícies de aluvião e locais dispersos pelo globo eram também focos de bócio endémico e restantes patologias associadas à CI severa. No entanto, com a mobilização internacional no sentido de combater a CI, as populações historicamente mais afetadas foram obviamente as mais interessadas em implementar programas de monitorização e suplementação com iodo. Desta forma, a distribuição mundial da CI tem-se afastado dos padrões tradicionalmente observados – áreas fortemente afetadas por CI severa têm agora um aporte suficiente (ou mesmo excessivo) de iodo, enquanto que as regiões que pareciam estar previamente poupadas se tornaram num foco de preocupação (2). Mudanças na dieta e na preparação dos alimentos podem estar também implicadas (53). Justifica-se, portanto, que se tenha especial atenção à informação que vai ficando disponível e está em constante mudança sobre a nutrição em iodo.

A evolução global tem sido positiva. Só um punhado de países tinha um aporte adequado de iodo antes de 1990: a Suíça, alguns países escandinavos, os EUA e o Canadá (1). Nos últimos 20 anos, a implementação de programas de combate à CI, nomeadamente a

iodização universal do sal (a percentagem mundial de lares abrangidos passou de 20 para mais de 70%), permitiu grandes avanços nesta área (54). Além disso, entre 1994 e 2006, o número de países que conduziram estudos nacionais de CI baseados numa mediana de iodúrias aumentou para 94, o que corresponde a 91,1% da população mundial, faltando ainda dados de 63 países. Sabe-se agora que o número de países em que a CI representa um problema de saúde pública desceu de 126 em 1993, para 47 em 2007 (19). Desde 2003, doze países conseguiram assegurar um aporte adequado de iodo e a percentagem mundial de crianças em idade escolar em risco desceu 5% (55).

Quando consultamos os dados do ICCIDD/OMS temos de ter, contudo, a noção de que apresentam algumas limitações. Se tivermos uma população em que a mediana de iodúrias é de 100 µg/L, esta é classificada como tendo um aporte suficiente em iodo, apesar de 50% dessa mesma população ter, à partida, CI. Por outro lado, muitos dos estudos disponíveis são subnacionais, podendo sub ou sobestimar a prevalência nacional de CI. Finalmente, os estudos que servem de base à avaliação nacional da nutrição em iodo são conduzidos em populações de crianças em idade escolar, de acordo com as recomendações da OMS/ICCIDD. No entanto, as grávidas, o subgrupo populacional mais crítico, podem ter CILM numa situação em que as crianças em idade escolar têm um aporte suficiente de iodo (2). Este é, aliás, o caso de Portugal, que será abordado mais à frente.

Em 2007, a OMS estimou que um terço da população mundial, cerca de dois mil milhões de pessoas, teriam ainda CI (19). Apesar de a distribuição mundial ter sofrido fortes mudanças, a CI continua a representar um problema de saúde pública, especialmente importante nas crianças e grávidas dos países com baixo nível de desenvolvimento (54). Entre estes, os países do Sudeste asiático são os mais afetados. Contudo, deteta-se já CI em níveis consideráveis na Europa (19) e o aporte de iodo tem vindo a cair também na América do

Norte e Oceânia, trazendo à ribalta o problema da CI nos países desenvolvidos (2, 53), particularmente a CILM com as suas potenciais consequências.

Os dados que se seguem, salvo indicação em contrário, são de 2007. A mais baixa prevalência de CI regista-se no continente americano (10,6%), onde a proporção de lares que consomem de sal iodado é mais alta ($\approx 90\%$). A prevalência mais alta regista-se na Europa (52,0%), onde a cobertura da profilaxia com sal iodado é a mais baixa ($\approx 25\%$ dos lares) e muitos países têm programas de controlo da CI fracos ou inexistentes (19, 55). Quanto às restantes regiões consideradas pela OMS, o Mediterrâneo Oriental apresenta uma taxa de prevalência da CI de 47,2%; a África, 41,5%; o Sudeste asiático, 30,0%; e o Pacífico Ocidental, 21,2%. Estes dados podem ser consultados na tabela 8.

Na figura 3 encontramos ainda uma mapa com informação atualizada, de 2013, obtido do *site* do ICCIDD. Apesar de se terem registado algumas alterações desde 2007, os pontos fundamentais das análises feitas nesse ano permanecem válidos.

TABELA 8. Proporção da população e número de indivíduos com carência de iodo e proporção de lares que utiliza sal iodado (ref. 19).

Regiões segundo a OMS*	Populações com iodúria < 100 µg/L**		Lares com acesso a sal iodado (%)***
	População em geral	Crianças (6-12)	
África	312,9 (41,5 %)	57,7 (40,8 %)	66,6
América	98,6 (11,0 %)	11,6 (10,6 %)	86,8
Mediterrâneo Oriental	259,3 (47,2 %)	43,3 (48,8 %)	47,3
Europa	459,7 (52,0 %)	38,7 (52,4 %)	49,2
Sudeste Asiático	503,6 (30,0 %)	73,1 (30,3 %)	61,0
Pacífico Ocidental	374,7 (21,2 %)	41,6 (22,7 %)	89,5
Total	2000,0 (30,6 %)	263,7 (31,5 %)	70,0

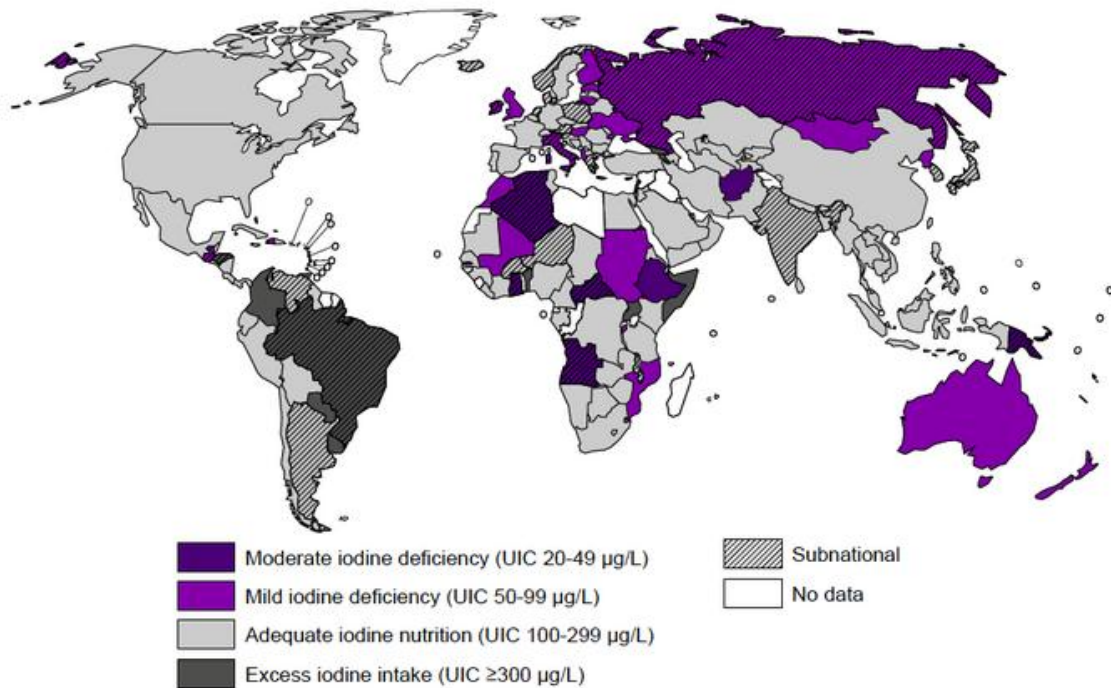
Dados do período 1994-2006.

* Regiões que abrangem os 193 estados membros da OMS.

** Baseado em estimativas populacionais de 2006.

*** Esta tabela não inclui informação de países não pertencentes à OMS (por exemplo, EUA e Europa Ocidental).

FIGURA 3. Aportes nacionais de iodo – a situação em 2013 (ref. 52)



Legenda: a roxo-escuro, os países com carência de iodo moderada; a roxo-claro, os países com carência de iodo ligeira; a cinzento-claro, os países com aporte de iodo suficiente; a cinzento-escuro, os países com aporte de iodo excessivo; a tracejado, os países sem informação à escala nacional; a branco, os países sem informação disponível. UIC – mediana das iodúrias, em µg/L. (Retirado de iccidd.org, ICCIDD 2013).

3. A carência de iodo na Europa – um problema que persiste

Como é evidente por esta análise à escala mundial, a situação atual no continente europeu deixa muito a desejar. Os vários fatores que estão na sua base, as potenciais consequências nefastas para a saúde pública dos europeus e as recomendações para lidar com o problema constam de um relatório dedicado especificamente ao tema, publicado pela OMS e pela UNICEF em 2007. Intitula-se *Iodine Deficiency in Europe: a continuing public health problem* (51) e, em conjunto com outros artigos científicos e de revisão, é um instrumento valioso neste campo.

A CI, com o bócio endémico como a manifestação principal e o atraso mental como o perigo principal para a saúde pública, há muito que faz parte da história europeia. Todos os países, à exceção da Islândia, foram afetados em algum momento, com especial relevo para as

regiões montanhosas e isoladas do continente (Alpes, Sul da Europa). Foi na Europa que primeiro se descreveram as patologias associadas à CI severa e se descobriu o papel do iodo no seu tratamento. A Suíça, um país com CI histórica, foi o primeiro país a implementar a iodização do sal, em 1922, mantendo-se ainda hoje como um caso exemplar de controlo da CI. Infelizmente, este exemplo foi seguido por poucos países europeus (51).

Além de em muitas regiões com grande importância socioeconómica e política não se ter nunca verificado CI severa, a diversificação da dieta e a introdução accidental do iodo através do processamento alimentar contribuíram para mitigar o problema e torná-lo pouco prioritário. Em 1960, quando a OMS publicou o primeiro relatório a alertar para o impacto da CI, considerava-se que a situação estava sob controlo na Europa (52), à excepção de algumas bolsas com bócio endémico. Mas agora, em populações que antes tinham um aporte adequado de iodo, observa-se CI – qual a explicação? Um conceito-chave para entender a CI nos países desenvolvidos é o de “profilaxia silenciosa” (53, 56). Apesar da fraca implementação de programas de monitorização e combate à CI, alimentos consumidos em grande quantidades nos países ocidentais, como o pão e o leite, foram “acidentalmente” enriquecidos com iodo durante décadas. Substâncias como os aditivos da massa do pão e os desinfetantes usados na indústria do leite e derivados garantiram um aporte regular de iodo às populações (53, 57). Desta forma, ocorreu um verdadeiro triunfo de saúde pública que se deveu meramente ao acaso! No entanto, com a utilização de alternativas aos compostos iodados nas indústrias referidas e com o declínio no consumo de leite, o aporte de iodo tem vindo a cair também. Os países nos quais praticamente não há consumo de sal iodado, como o Reino Unido e Portugal, são especialmente vulneráveis (58). Um estudo recente, conduzido no Reino Unido, em raparigas com 14 e 15 anos, relatou uma mediana de iodúrias de apenas 80 µg/L. Destas, 16% tinham iodúrias inferiores a 50 µg/L (CI moderada) e 1% com menos de 20 µg/L (CI severa) (59). Apesar de não seguir as recomendações da ONU para a avaliação da nutrição em

iodo, este estudo sugere que a população do Reino Unido se encontrará já com CI ligeira, com todas as potenciais complicações que daí advêm. Portugal encontra-se numa situação bastante semelhante à do Reino Unido. Ambos os países tinham bolsas históricas de CI, conduziram intervenções deliberadas esporádicas, apresentam falta de vigilância e controlo sistemáticos e a profilaxia silenciosa desempenhou um papel importante. Um estudo português, de 2012, conduzido de acordo com as recomendações da OMS, revelou uma mediana de iodúrias de 105,5 µg/L (56). Pelos critérios da OMS/ICCIDD, este valor é extrapolado para a população total e corresponde a um aporte nacional de iodo perto do limiar inferior do intervalo de referência. Este estudo será discutido mais aprofundadamente neste trabalho, mas é, mais uma vez, ilustrativo da importância da profilaxia silenciosa em países desenvolvidos sem consumo generalizado de sal iodado – no nosso país, o leite permanecerá uma fonte importante de iodo (56), e alimentos relativamente ricos neste nutriente, como o peixe, largamente consumido no nosso país, podem também contribuir.

Na Europa de Leste, um fator crucial para o ressurgimento da CI, com casos de cretinismo reportados, foi a interrupção dos programa de iodização do sal, após a queda dos regimes comunistas (51).

Os dados mais recentes, baseados em estudos nacionais que relatam uma mediana nacional de iodúrias, apontam para que as populações da Albânia, Estónia, Finlândia, Hungria, Lituânia, Reino Unido e Ucrânia tenham CI ligeira – a situação mais grave será a do Reino Unido (mediana de iodúrias de 80 µg/L). Não foram conduzidos estudos nacionais fidedignos em dez países: Áustria, Dinamarca, Federação Russa, Grécia, Irlanda, Islândia, Itália, Noruega, Países Baixos e Polónia. Destes, a Federação Russa, a Itália e a Irlanda apresentam, provavelmente, um aporte insuficiente de iodo. Os restantes países europeus, nos quais se inclui Portugal, apresentam um aporte adequado de iodo. Não há países que relatem um aporte excessivo de iodo (52). Deve-se, no entanto, ter em conta as limitações já descritas

deste tipo de informação. A estas, podemos acrescentar a conhecida existência de bolsas de CI mais grave em países com aporte adequado ou CI ligeira. Este é, mais uma vez, o caso de Portugal, com uma mediana de iodúrias nas crianças em idade escolar, considerada para a população total, de 105,5 µg/L, mas com estudos que relatam medianas de iodúrias de 82,5 µg/L nas grávidas (60), de 81,3 µg/L na Madeira e de 72,7 µg/L nos Açores (61). Mesmo o Minho será uma região com CI (34). É de salientar que, como Portugal, muitos outros países europeus reportam um aporte de iodo entre os 100 e os 150 µg/L, mas não possuem programas organizados de vigilância e controlo da CI, estando por isso mais vulneráveis (51, 62).

Importa ainda referir que, por razões semelhantes, outros países desenvolvidos se vêm a braços com o mesmo problema – a Austrália, que antes tinha um aporte excessivo de iodo, vive agora uma situação de CI, a Nova Zelândia também e o aporte de iodo nos EUA caiu substancialmente, aproximando-se cada vez mais do limiar inferior do intervalo aceitável (53).

Os últimos dados disponíveis quanto aos países europeus podem ser consultados na figura 4 e na tabela 9.

FIGURA 4. Aportes nacionais de iodo na Europa – a situação em 2013 (ref. 52)

Legenda: roxo-escuro, países com carência de iodo moderada; roxo-claro, países com carência de iodo ligeira; cinzento-claro, países com aporte de iodo suficiente; cinzento-escuro, países com aporte de iodo excessivo; tracejado, países sem informação à escala nacional; branco, países sem informação disponível.

UIC – mediana das iodúrias, em µg/L. Retirado de iccid.org, ICCIDD 2013 – detalhe da figura 3

TABELA 9. Avaliação qualitativa do aporte de iodo nos países europeus (adaptado da ref. 63 com dados atualizados da ref. 62)

Suficiente	Provavelmente suficiente	Provavelmente insuficiente	Insuficiente
Alemanha	Áustria	Federação Russa	Albânia
Bélgica	Dinamarca	Itália	Estónia
Bósnia-Herzegovina	Grécia	Irlanda	Finlândia
Bulgária	Islândia		Hungria
Croácia	Noruega		Lituânia
Chipre	Países Baixos		Reino Unido
Eslováquia	Polónia		Ucrânia
Eslovénia			
Espanha			
França			
Luxemburgo			
Macedónia			
Montenegro			
Portugal			
República Checa			
Roménia			
Sérvia			
Suécia			
Turquia			

Aporte suficiente de iodo: mediana de iodúrias ≥ 100 µg/L, reportada por estudo representativo à escala nacional. Considerado provavelmente suficiente/insuficiente quando a informação é proveniente de estudos subnacionais que não cumprem os critérios definidos pela ONU/UNICEF/ICCIDD.

E. A CARÊNCIA DE IODO EM PORTUGAL

1. A situação no passado

Portugal apresenta, do ponto de vista geográfico, alguma tendência para a CI. Existem vastas áreas de terreno acidentado vulnerável à erosão, incluindo as ilhas dos Açores e da Madeira, além de algumas planícies de aluvião. Se tivermos também em conta a frequência do consumo de peixe de água salgada e marisco, alimentos naturalmente ricos em iodo, é compreensível o porquê de o litoral de Portugal Continental ter sido sempre, historicamente, a região mais poupada. Infelizmente, dada a importância socio-económica desta região, durante muito tempo foi dada pouca atenção à CI em território nacional. Contudo, na década de 60, após se ter observado a alta prevalência de bócio e “oligofrenias” no concelho de Oleiros, distrito de Castelo Branco, o problema começou a ser estudado aí (64). Seguiu-se a introdução de sal iodado em algumas freguesias dos concelhos de Oleiros, Proença-a-Nova, Sertã, Fundão e Castelo Branco (65). Apesar de estudos conduzidos nos anos 80, na ilha de S. Miguel e em crianças em idade escolar de Lisboa (mediana de iodúrias de 70 µg/L) (66), terem também reportado CI, Oleiros continuou a ser a única zona de bócio endémico definida a nível nacional (67).

2. A situação atual

Mais tarde, cerca do ano 2000, começou a observar-se que havia uma frequência mais elevada de hipotiroidismo congénito em Portugal do que na maioria dos países europeus – 1/2500 contra 1/3000-4000 (68). Por esta altura, apesar de não haver estudos conduzidos a nível nacional sobre a prevalência de CI, já havia uma ampla discussão na comunidade médica e científica sobre as consequências da CILM e estavam estabelecidas iniciativas internacionais de identificação e combate à CI.

Um levantamento das iodúrias de 140 grávidas e respectivos recém-nascidos de Braga e de Guimarães entre Janeiro de 2003 e Dezembro de 2005, conduzido por Costeira et al., originou três artigos de grande importância. Apesar do tamanho reduzido da amostra, foram os primeiros estudos sobre a CI feitos em Portugal em muito tempo e trouxeram mesmo algumas conclusões pertinentes para o estudo da CI a nível mundial (34, 69, 70). O primeiro, publicado em 2009, descreveu a existência de CI ligeira na população em estudo (69); o segundo, de 2010, descreveu a associação da hipotiroxinemia materna (ausência do pico usual de T₄l e aumento menor da T₄ total que o esperado) à CI observada (70); e o terceiro, de 2011, descreveu um risco aumentado de atraso no DPMC aos 12, 18 e 24 meses (*odds ratio* de 2,1), sustentado, para crianças de grávidas com T₄l inferior ao percentil 25 (< 10 pg/mL), embora não tenha encontrado associação com a função tiroideia das crianças ao nascer (41). Estas descobertas motivaram os seus autores a recomendar a suplementação de iodo às grávidas em Portugal. No entanto, faltavam ainda estudos conduzidos à escala nacional.

O primeiro deste tipo seria publicado em 2010, por Limbert *et al.*. Com base na medição das iodúrias de 3631 grávidas de 17 maternidades espalhadas pelo país, incluindo as regiões autónomas, proporcionou um retrato exaustivo de uma população de grávidas com uma CI bastante significativa. A mediana de iodúrias em Portugal Continental foi de 84,9 µg/L (as várias maternidades apresentaram medianas entre os 67,6 e os 124,1 µg/L), na Madeira de 69,5 µg/L e nos Açores de 50,0 µg/L. A percentagem de valores adequados (> 150 µg/L) foi de apenas 16,8% (entre 8,8 e 34,1%) no Continente, de 8,3% na Madeira e de 2,3% nos Açores. Além disso, a percentagem de valores abaixo de 50 µg/L (CI moderada a severa) foi de 23,7% no Continente (14,1-37,4%), 33,7% na Madeira e 50,0% nos Açores, quando a percentagem máxima aceitável, segundo a OMS, é de 20% (60). Como a gestação é um período crítico, estes dados são preocupantes e, de acordo com os autores, é fortemente recomendada a suplementação às grávidas portuguesas.

O estudo que verdadeiramente avaliou, pela primeira vez, o aporte nacional de iodo segundo as recomendações da OMS, foi o que mediu as iodúrias de 3680 crianças a nível nacional. Foi publicado em Janeiro de 2012, por Limbert *et al.*, e relatou uma mediana de iodúrias de 105,5 µg/L, o valor usado para classificar o nosso país como tendo um aporte adequado de iodo (100-200 µg/L). No entanto, 47,1% tinha uma iodúria <100 µg/L, e 11,8% valores < 50 µg/L (CI moderada a severa). Registou-se ainda uma melhoria considerável desde os estudos dos anos 80, atribuível à profilaxia silenciosa. O aporte de iodo tinha uma correlação significativa com o género masculino, a região administrativa e a toma de leite escolar (56).

Suspeitava-se já da existência de CI com alguma gravidade na Madeira e, principalmente, nos Açores, contrariamente à conceção tradicional de que a CI está associada principalmente à interioridade. Um estudo publicado por Limbert *et al.*, em Novembro de 2012, veio finalmente ilustrar a gravidade da situação. Na Madeira, a mediana das iodúrias entre as crianças foi de 81,3 µg/L (68% < 100 µg/L; 19% < 50 µg/L) e entre as grávidas de 69,5 µg/L (92% < 150 µg/L; 34% < 50 µg/L). Nos Açores, o valor relativo às crianças foi de 72,7 µg/L (78% tinham CI; 26% tinham CI moderada a severa) e a mediana das grávidas correspondeu a um valor significativamente baixo de 46,2 µg/L (99% < 150 µg/L e 56% < 50 µg/L). A conclusão do estudo, em linha com as recomendações internacionais, foi a de que se impunha uma intervenção célere para controlar a situação, através da suplementação de iodo às grávidas e da profilaxia com iodização do sal.

Assim, de acordo com os critérios vigentes, podemos concluir que, apesar de Portugal apresentar um aporte de iodo perto do limiar inferior da normalidade, possui zonas geográficas e subgrupos críticos vulneráveis à CI. Trata-se, de facto, de um problema de saúde pública que deve ser controlado e vigiado.

3. Mecanismos de vigilância e controlo existentes em Portugal

Como foi discutido, o estudo sistemático da CI em Portugal é um fenómeno recente. Delange *et al.* referiram, em 2007, que não havia um comité nacional para o controlo da CI, programas de sensibilização da opinião pública ou avaliação regular da situação, ao contrário do que está recomendado e é prática em muitos países europeus (51).

Apesar de a legislação portuguesa prever a iodização do sal na proporção de 25-35 mg por kg de sal, esta não é obrigatória para a indústria do sal (71). Não há também registo de iniciativas por parte da indústria do sal para se chegar a um acordo e definir a iodização como uma medida a tomar por todos os produtores, como já aconteceu em outros países europeus, e, portanto, a maior parte do sal vendido em Portugal não é iodizado. De facto, possuímos a mais baixa taxa de consumo de sal iodado registada na Europa – apenas 1% (51).

A SPEDM pediu à DGS, em Novembro de 2011, uma reunião com vista à publicação de normas acerca da suplementação de iodo nas grávidas e na população em geral, através da introdução de sal iodado cuja aquisição deveria ser feita a nível dos locais de venda de produtos alimentares a retalho. Esperava-se a sua implementação em 2012 mas, até à data da elaboração deste trabalho, não houve nenhuma orientação por parte da DGS no que toca a esta matéria (72). A SPEDM, no entanto, sugere a suplementação com 150-200 µg diários de iodeto de potássio, na mulher grávida ou que planeia engravidar (3), usando polivitamínicos com iodo, iodo puro ou uma associação de ácido fólico com iodo (73).

F. O CONTROLO E A VIGILÂNCIA DA CARÊNCIA DE IODO

A distribuição deste problema a nível mundial motivou o surgimento de múltiplos estudos e recomendações a nível internacional com o objetivo de controlar e mesmo erradicar a CI. Esta secção do trabalho aborda as várias estratégias que foram sendo propostas nesse sentido, com ênfase nas que são atualmente recomendadas pelas entidades que se debruçam sobre esta questão (OMS/UNICEF/ICCIDD) e que são suportadas pela evidência disponível.

1. O sal iodado

Desde 1820 que se fala na possibilidade de prevenir a ocorrência de bócio endémico através da fortificação em iodo do sal usado pela população. Na década de 1920, os EUA, a Suíça e a Nova Zelândia resolveram implementar a fortificação do sal de mesa com iodeto de potássio (74).

A utilização do sal como veículo para a suplementação iodada oferece várias vantagens: o sal é consumido por quase toda a população, de forma consistente ao longo do ano; a produção de sal está limitada, na maior parte dos países, a um número limitado de agentes, podendo a adição de iodo ser feita de forma simples, barata e sem alteração do sabor ou cor do produto; a concentração de iodo pode ser facilmente monitorizada a nível do produtor, do retalho e dos lares (1).

Por outro lado, devido à prevenção e tratamento da hipertensão arterial, tem-se vindo a encorajar a diminuição no consumo do sal de mesa, o que pode afetar o aporte de iodo. Contudo, existem estudos a defender que esta diminuição não terá um impacto significativo no aporte de iodo e, além disso, os países onde tal se verificar podem decretar um aumento da concentração recomendada de iodo no sal como forma de reequilibrar o seu aporte (2, 74). Um subgrupo populacional que continuaria vulnerável são os lactentes em fase de

diversificação alimentar, uma vez que muitos dos alimentos recomendados nesta faixa etária são pobres em sal. Neste caso, outras medidas terão de ser equacionadas (75).

A OMS recomenda a iodização universal do sal (IUS) como a forma mais eficaz de controlar a CI, aconselhando a fortificação a um nível de 20-40 mg de iodo por kg de sal, intervalo que tem em conta as recomendações existentes quanto à hipertensão arterial e permite o ajuste consoante o consumo local de sal (2, 19).

O iodo pode ser adicionado sob a forma de iodeto de potássio ou iodato de potássio, sendo ambas aceitáveis. Apesar de o iodeto se apresentar na forma em que o iodo é absorvido, o iodato é facilmente reduzido e absorvido no tracto gastrointestinal, sendo mais estável em condições de humidade ou presença de impurezas no sal. Portanto, está aconselhado quando o sal é de qualidade inferior e nos países tropicais. O embalamento do sal é também importante e deve ser feito em sacos de polietileno de baixa densidade, de forma a assegurar a sua integridade (1).

A IUS pode ser prosseguida de forma voluntária ou mandatária para os produtores de sal. Na Suíça, onde existe um programa sistemático e bem estabelecido de vigilância e controlo da CI, a iodização do sal é voluntária, mas as entidades públicas e os produtores de sal privado encontram-se bem articulados – desta forma, mais de 95% dos lares e 90% dos produtores de comida utilizam sal iodado. No entanto, se houver uma fraca adesão a estas medidas ou dificuldades na organização de parcerias com o setor privado, pode ser necessário implementar a IUS de forma obrigatória, como foi o caso da Dinamarca. Neste país, a IUS foi introduzida de forma facultativa em 1998, mas teve de se proceder à sua obrigatoriedade depois de se terem observado resultados decepcionantes (76). Além disso, os programas de combate à CI podem ser mais simples de executar e coordenar se a IUS for mandatária (74).

2. Outros veículos para uma suplementação universal da população

O pão pode ser enriquecido com iodo através do sal usado na sua confecção, tendo sido usado com sucesso para controlar a CI no estado da Tasmânia, na Austrália (77). Já se experimentou fortificar com iodo a água para consumo e irrigação, embora esta alternativa apresente maiores custos e dificuldade na monitorização, quando comparada com a IUS. Na Finlândia, foi também ensaiada a fortificação com iodo das rações para os animais para consumo humano (1). Entre outros alimentos cuja fortificação foi proposta incluem-se ovos, açúcar e molhos (74). Como vimos, o leite é uma das fontes mais importantes de iodo na dieta de muitos países ocidentais, mas esta fortificação é acidental e não resulta de uma estratégia planeada. Finalmente, foi proposto que se deve suplementar os alimentos à venda para consumo dos lactentes em fase de diversificação alimentar, um subgrupo populacional que permanece vulnerável mesmo após a implementação da IUS (75).

3. A suplementação dirigida a grupos vulneráveis

O óleo iodado (Lipiodol®) é muito utilizado quando a IUS não é uma abordagem prática ou em situações de emergência antes do estabelecimento de um programa de IUS. Teve um papel de destaque em intervenções conduzidas nas zonas mais remotas de países subdesenvolvidos. Uma única injeção administrada a uma população pode corrigir a carência de iodo até quatro anos e meio, com resolução do bócio endémico em um a três meses (2). Não necessita de refrigeração e pode ser dado por via oral, além da via intramuscular. Se for dado por via oral, a sua administração pode ser efetuada por voluntários, dispensando pessoal especializado, e pode ser realizada através de uma rede básica de cuidados de saúde primários, com o cuidado de não administrar a maiores de 45 anos, por perigo de hipertiroidismo induzido pelo iodo (HII). Pode-se ainda associar a outras intervenções em

Saúde Pública, como a vacinação (2, 19). A OMS recomenda a administração de óleo iodado nas situações previstas na tabela 10.

Como foi amplamente demonstrado neste trabalho, o grupo mais vulnerável é o das grávidas. Entre as razões pelas quais as entidades internacionais recomendam a suplementação universal de iodo encontra-se a contribuição, de uma forma eficaz, para a existência de um nível razoável de reservas tiroideias de iodo no início da gestação. No entanto, por estar recomendado diminuir a ingestão de sal durante a gravidez e amamentação, além de ser necessário um maior aporte de iodo, vários autores e *guidelines* têm insistido na importância de manter o aporte de iodo aconselhado nestas fases, se necessário através da suplementação antes da gravidez, durante e depois, enquanto a mãe estiver a amamentar (15, 28, 78). Nomeadamente, segundo a *American Thyroid Association*, a *Endocrine Society* e a SPEDM, deve ser administrado iodeto de potássio na dose de 150 a 200 µg/dia na fase pré-concepcional, à semelhança do ácido fólico, podendo ser associado a este ou integrado em polivitamínicos e devendo manter-se esta suplementação durante toda a gravidez e fase de amamentação (3, 25, 79). Deve-se, no entanto, ser em conta o estado local da nutrição em iodo (existência ou não de um programa de IUS; mediana de iodúrias das crianças em idade escolar superior ou inferior a 100 µg/L) (1, 2, 79).

As crianças constituem outro subgrupo populacional fonte de preocupação. Após a fase de diversificação alimentar, que pressupõe uma abordagem diferenciada, a profilaxia através da IUS permanece uma abordagem válida e eficaz para se atingir um aporte adequado de iodo nestas idades (61).

Os suplementos sob a forma de iodeto de potássio são também abordados na tabela 10.

TABELA 10. Suplementação de iodo em grávidas e crianças dos 0-24 meses em áreas com consumo de sal iodado <90% e mediana de iodúrias <100µg/L (adaptado da ref. 19)

Mulheres em idade fértil	Dose única anual de 400 mg de iodo (óleo iodado) OU Dose diária de KI de forma a atingir um aporte de iodo de 150 µg/dia
Grávidas Mulheres a amamentar	Dose única anual de 400 mg de iodo (óleo iodado) OU Dose diária de KI de forma a atingir um aporte de iodo de 250 µg/dia (apenas se não tiver recebido óleo iodado durante a gravidez ou até 3 meses antes do seu início)
Crianças 0-6 meses	Dose única de 100 mg de iodo (óleo iodado) OU Dose diária de KI de forma a atingir um aporte de iodo de 90 µg/dia (apenas se a mãe não tiver recebido suplementação durante a gravidez ou se não se alimentar de leite materno)
Crianças 7-24 meses	Dose única anual de 200 mg de iodo (óleo iodado) logo depois de ter atingido os 7 meses OU Dose diária de KI de forma a atingir um aporte de iodo de 90 µg/dia

As doses de óleo iodado e as de KI devem ser administradas por via oral. KI – iodeto de potássio.

4. A relação risco/benefício da introdução da suplementação iodada

Está bem descrito nos estudos existentes que a disfunção tiroideia segue um padrão em “U” de acordo com o quantidade de iodo fornecida – tanto a carência como o excesso de iodo são prejudiciais, embora de maneiras diferentes (2). Todavia, os adultos saudáveis parecem tolerar aportes de iodo até 600-1100 µg/dia sem qualquer efeito secundário (18). A tabela 11 indica os valores ajustados à idade, de acordo com o IoM e o Comité Científico sobre Alimentação da Comissão Europeia (EC/SCF).

TABELA 11. Aporte máximo aceitável de iodo ($\mu\text{g}/\text{dia}$) (ref. 18, 79)

Faixa etária	EC/SCF, 2002 ⁷⁹	IoM, 2001 ¹⁸
1-3 anos	200	200
4-6 anos	250	300
7-10 anos	300	300
11-14 anos	450	300
15-17 anos	500	900
Adultos	600	1100
Grávidas > 19 anos	600	1100

EC/SCF (Comissão Europeia/Comité Científico sobre Alimentação)

IoM (*Institute of Medicine*)

Existem relatos de bócio e hipotireoidismo subclínico em certas áreas do Japão e da China Oriental, com aportes cronicamente muito altos de iodo, em que se pensa que pode haver aumento de fenómenos autoimunes e inibição da função tiroideia pelo excesso de iodo (efeito Wolff-Chaikoff), mas estes casos são raríssimos a nível mundial (2). A principal consequência do aumento súbito do aporte de iodo em populações previamente carentes em iodo é o HII, porque a tiróide dos adultos mais velhos destas populações encontra-se já francamente hipertrofiada e sensível a bruscas variações da concentração sérica de iodo. Tem, no entanto, tendência para ser um fenómeno transitório, com estabilização dos casos de hipertireoidismo após alguns anos (1). A evidência disponível aponta ainda para um ligeiro aumento dos casos de tireoidite auto-imune com a implementação da suplementação iodada. Contudo, há um efeito positivo relatado de diminuição na incidência de neoplasias tiroideias, com mais formas diferenciadas (2). Quanto à questão financeira, vários estudos pesaram os custos de organizar um programa deste tipo contra os custos associados ao impacto da CI e avançou-se mesmo com uma razão benefício:custo de 70:1 (79).

Por estas razões, todos os autores que se dedicam a esta matéria parecem concordar que os benefícios da correção da CI ultrapassam em muito os riscos (80). O HII e outros efeitos adversos podem ser minorados através de uma certificação de qualidade do sal iodado

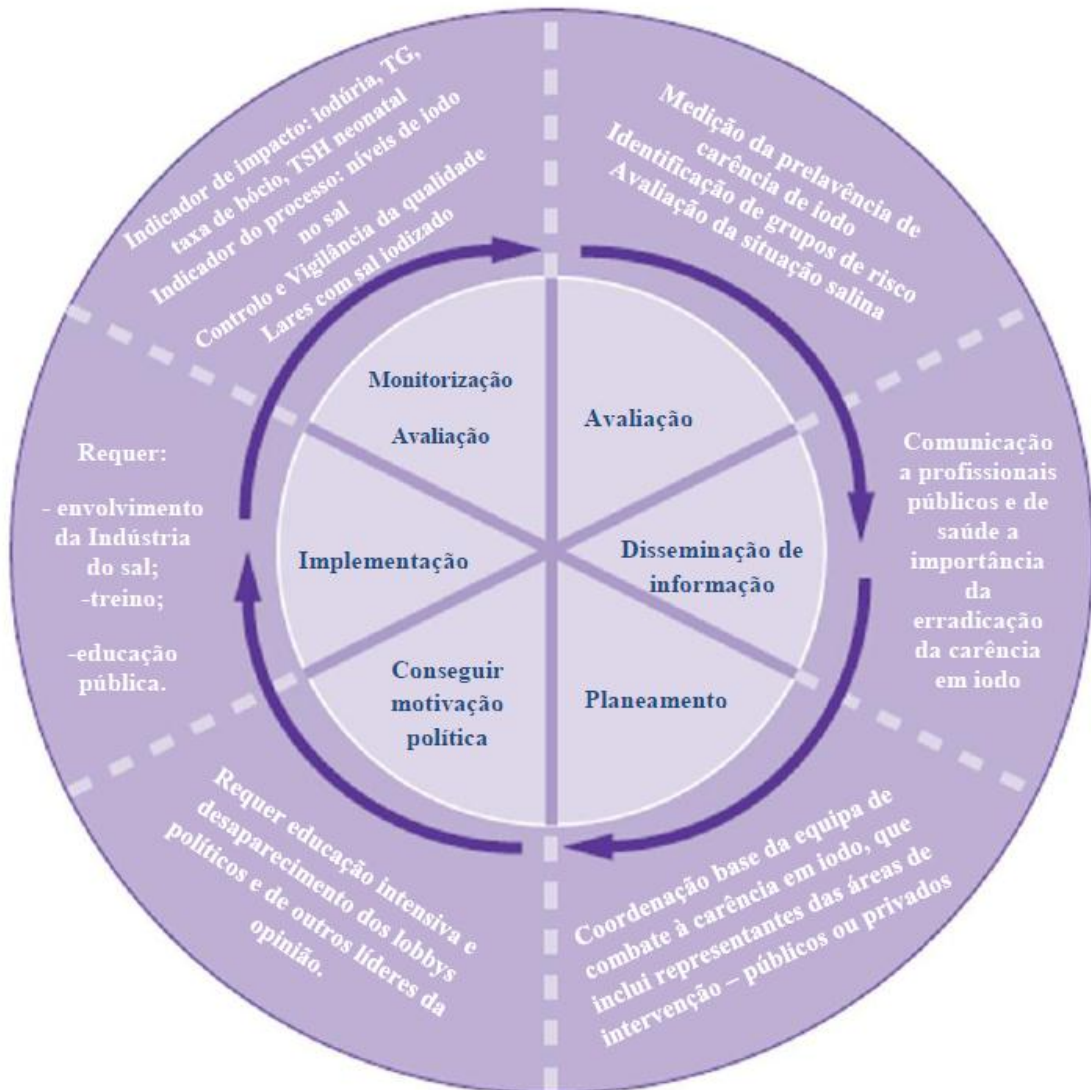
feita de forma adequada e mantida. A monitorização da suplementação iodada oferece o benefício adicional de permitir confirmar a existência de um aporte adequado (2).

5. A importância de um sistema organizado de vigilância e controlo

Está bem estabelecida a importância de haver um esforço sustido de controlo da CI. A inexistência de estudos sistemáticos, uma deficiente transmissão da informação disponível à sociedade, a falta de motivação e cooperação das entidades públicas e privadas envolvidas, a resistência por parte do público, a inoperância dos sistemas de saúde e as transformações políticas podem todas impedir a implementação de programas bem desenhados ou causar a interrupção de programas com anos ou décadas de existência (51).

Além disso, como vimos, os países que implementaram a IUS ou outros programas abrangentes de controlo da CI devem fazer uma monitorização periódica da qualidade dos veículos de suplementação (indicadores de processo) e da adequação do aporte de iodo à população (indicadores de impacto). Os indicadores de processo correspondem, por exemplo, à certificação do teor iodado do sal à venda, e os indicadores de impacto correspondem à avaliação da nutrição em iodo da população, segundo os critérios da OMS previamente abordados neste trabalho (tabelas 3, 4 e 11), de forma a assegurar que tanto situações de CI como de HII são evitadas. A “roda de Hetzel” é usada há anos para esquematizar as várias fases de um programa nacional de controlo da CI e enfatiza o seu carácter cíclico e contínuo (figura 5).

FIGURA 5. Roda de Hetzel – esquematização de um programa nacional de controlo da carência de iodo (ref. 19)



G. CONCLUSÃO

A carência de iodo severa tem consequências graves e comprovadas; a sua erradicação deve ser um objetivo mundial. A carência de iodo ligeira a moderada terá efeitos mais subtis e que permanecem envoltos em alguma controvérsia, sendo necessários mais estudos. No entanto, a evidência disponível neste momento parece ser forte o suficiente para justificar um esforço coordenado de modo a assegurar um aporte adequado de iodo a toda a população, em especial às grávidas e às crianças.

A situação tem progredido favoravelmente a nível mundial, em especial nos países em desenvolvimento. No entanto, os países desenvolvidos desvalorizaram este problema durante muito tempo e encontram-se agora vulneráveis. A situação é especialmente preocupante na Europa, onde há uma prevalência significativa de carência de iodo e um baixo consumo de sal iodado. Portugal, apesar de estar classificado como um país com um aporte adequado de iodo, não tem um sistema implementado de monitorização e controlo, estando também vulnerável. Além disso, as grávidas portuguesas e as populações das regiões autónomas apresentam carências de iodo que devem preocupar os clínicos, investigadores e decisores políticos.

A estratégia de controlo mais eficaz é a iodização universal do sal para consumo. Medidas adicionais de suplementação às grávidas e outros grupos em risco estão recomendadas. A monitorização periódica da situação, tanto a nível da qualidade da intervenção como a nível da repercussão sobre a população, é imprescindível.

Portanto, é recomendável que, em Portugal, se tente articular estratégias com os produtores de sal para atingir um consumo de sal iodado superior a 90% ou, se tal não for possível, decretar a obrigatoriedade de todo o sal à venda ser iodado. É urgente corrigir o aporte de iodo nas regiões autónomas e todas as mulheres devem receber suplementação de iodo na consulta pré-concepcional e deposi, durante a gravidez e amamentação.

H. AGRADECIMENTOS

Ao meu co-orientador, Dr. Francisco Manuel Carrilho, pela orientação e disponibilidade demonstrados durante a elaboração deste trabalho e pelo rigor que impôs.

À Professora Doutora Manuel Carvalheiro, orientadora desta dissertação, pela atitude dinâmica prestada durante a regência da cadeira de Endocrinologia e que, assim, motivou a elaboração deste trabalho.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, que me proporcionou seis anos de aprendizado e que permitiu a minha formação profissional e humana.

Aos meus pais, pelo seu apoio, paciência e educação.

À minha namorada e melhor amiga pelo incentivo e compreensão incondicionais.

I. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocrine Reviews*, June 2009, 30(4):376–408.
- (2) Eastman JC, Zimmermann M, 2009, The Iodine Deficiency Disorders. *Thyroid Manager*.
- (3) Santana Lopes M, Jácome de Castro J, Marcelino M, Oliveira MJ, Carrilho F, Limbert E, & Grupo de Estudos da Tiróide da SPEDM (2012). Iodo e Tiróide: O que o Clínico Deve Saber. *Acta Med Port* 2012 Maio-Jun; 25(3):174-178.
- (4) Nicola JP, Basquin C, Portulano C, Reyna-Neyra A, Paroder M, Carrasco N, 2009 The Na⁺/I⁻ symporter mediates active iodide uptake in the intestine. *Am J Physiol - Cell Physiol*; 296:C654-C662.
- (5) Hays MT, Nielsen KR, 1994, Human thyroxine absorption: age effects and methodological analyses. *Thyroid*; 4:55-64.
- (6) Miot F, Dupuy C, Dumont JE, Rousset BA, 2012, Thyroid hormone synthesis and excretion. *Thyroid Manager*
- (7) De Groot LJ, 1966, Kinetic analysis of iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*; 26:149-173.
- (8) Delange F. Requirements of iodine in humans. In: Delange F, Dunn JT, Glinoer D, editors. *Iodine Deficiency in Europe. A Continuing Concern*. New-York: Plenum Press, 1993: 5-13.
- (9) Smanik PA, Ryu KY, Theil KS, Mazzaferri EL, Jhiang SM 1997 Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter. *Endocrinology* 138:3555–3558.

- (10) Kogai T, Endo T, Saito T, Miyazaki A, Kawaguchi A, Onaya T. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 1997; 138(6):2227-2232.
- (11) Eng PH, Cardona GR, Fang SL et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 1999; 140(8):3404-3410.
- (12) Gillam MP, Sidhaye AR, Lee EJ, Rutishauser J, Stephan CW, Kopp P. Functional characterization of pendrin in a polarized cell system. Evidence for pendrin-mediated apical iodide efflux. *J Biol Chem* 2004; 279(13):13004-13010.
- (13) Dunn JT 1995 Thyroglobulin, hormone synthesis and thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 132:603–604.
- (14) Dunn JT, Dunn AD. Thyroglobulin: chemistry, biosynthesis, and proteolysis. In: Braverman LE, Utiger R, editors. *The Thyroid*. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins, 2000: 91-104.
- (15) Glinoe D 2007 The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr* 10:1542–1546.
- (16) Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F, Doubts and Concerns about Isolated Maternal Hypothyroxinemia. *J Thyroid Res* 2011;2011:463029.
- (17) G. Morreale De Escobar, M. J. Obregón, and F. Escobar Del Rey. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public health nutrition* 10.12 (2007): 1554-1570.
- (18) Institute of Medicine, Academy of Sciences 2001 Dietary reference intakes for vitamin A, Vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press; 258-289.

- (19) World Health Organization, United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders 2007 Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3rd ed. Geneva: WHO.
- (20) Trumpff C, De Shepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S 2013 Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: A review. *J Trace Elem Med Biol* 2013 Feb 7.
- (21) Zimmermann MB et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, 79:231–237.
- (22) Zimmermann MB, de Benoist B, Corigliano S, Jooste PL, Molinari L, Moosa K, Pretell EA, Al-Dallal ZS, Wei Y, Zu-Pei C, Torresani T, 2006, Assessment of iodine status using dried blood spot thyroglobulin: development of reference material and establishment of an international reference range in iodine-sufficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4881–4887.
- (23) Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 2008;372(9645):1251-1262.
- (24) Negro R, Soldin OP, Obregon MJ, Stagnaro-Green A. Hypothyroxinemia and pregnancy. *Endocr Pract*. 2011 May-Jun;17(3):422-9.
- (25) Zimmermann MB, The role of iodine in human growth and development. *Semin Cell Dev Biol*. 2011 Aug;22(6):645-52.
- (26) Knudsen N, Bülow I, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P 2001 Serum Tg: a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3599–3603.

- (27) Vitti P. Iodine deficiency disorders. UpToDate 2013. [Acedido em 1 de Março de 2013].
- (28) Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011 Oct;21(10):1081-125.
- (29) Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149–55
- (30) Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:282–8.
- (31) Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006;117:161–7.
- (32) Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4227–34.
- (33) Kasatkina EP, Samsonova LN, Ivakhnenko VN, Ibragimova GV, Ryabykh AV, Naumenko LL, et al. Gestational hypothyroxinemia and cognitive function in offspring. *Neurosci Behav Physiol* 2006;36:619–24.
- (34) Costeira MJ, Oliveira P, Santos NC, Ares S, Saenz-Rico B, de Escobar GM, et al. Psychomotor development of children from an iodine-deficient region. *J Pediatr* 2011;159:447–53.

- (35) Suarez-Rodriguez M, Azcona-San JC, Alzina de V. Hypothyroxinemia during pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Int J Dev Neurosci* 2012;30:435–8.
- (36) Vermiglio F, Lo PV, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6054–60.
- (37) Riano GI, Sanchez MP, Pilar Mosteiro DM, Rivas Crespo MF. Psychointellectual development of 3 year-old children with early gestational iodine deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(Suppl. 1):1265–72.
- (38) Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, Garcia-Fuentes E, Sanchez-Munoz B, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3234–41.
- (39) Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, Palazon I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009;19:511–9.
- (40) Murcia M, Rebagliato M, Iniguez C, Lopez-Espinosa MJ, Estarlich M, Plaza B, et al. Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age. *Am J Epidemiol* 2011;173:804–12.
- (41) Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr* 2009;89:668S–72S.
- (42) Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Doubts and concerns about isolated maternal hypothyroxinemia. *Journal of thyroid research* 2011.

- (43)G. Morreale De Escobar, M. J. Obregón, and F. Escobar Del Rey, “Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 85, no. 11, pp. 3975–3987, 2000.
- (44)Sullivan K, 2007, Iodine deficiency as a cause of autism – Letter to the Editor. In: *Journal of the Neurological Sciences* 276 (2009) 202.
- (45)Moreno-Reyes R, Hindlet JY, Bourdoux P, Vanderpas JB. Maternal, fetal and juvenile hypothyroidism, birthweight and infant mortality in the etiopathogenesis of the IDD spectrum in Zaire and Malawi. In: Stanbury JB, editor. *The damaged brain of iodine deficiency cognitive, behavioral, neuromotor, educative aspects*. New York: Cognizant Communication Corporation; 1994. p. VII, 335 S.
- (46)Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M, Canet Y, Martorell R, Espada M, et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *Eur J Endocrinol* 2009;160(3):423–9.
- (47)Zimmermann MB, Connolly K, Bozo M, Bridson J, Rohner F, Grimci L. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study. *Am J Clin Nutr* 2006;83:108–14.
- (48)Gordon RC, Rose MC, Skeaff SA, Gray AR, Morgan KM, Ruffman T. Iodine supplementation improves cognition in mildly iodine-deficient children. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1264–71.
- (49)Zimmermann MB, Jooste PL, Mabapa NS, et al. Treatment of iodine deficiency in school -age children increases insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations and improves somatic growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 437-42.

- (50) Zimmermann MB, Aeberli I, Melse-Boonstra A, Grimci L, Bridson J, Chaouki N, Mbhenyane X, Jooste PL (2009). Iodine treatment in children with subclinical hypothyroidism due to chronic iodine deficiency decreases TSH and C-peptide concentrations and improves the lipid profile. *Thyroid* 2009; 19(10):1099-1103.
- (51) Andersson M, De Benoist B, Darnton-Hill I, Delange F (2007). *Iodine Deficiency in Europe: A continuing public health problem*. Geneva: World Health Organization.
- (52) www.iccid.org (site oficial do Conselho Internacional para o Controlo das Doenças devidas à Carência de Iodo)
- (53) Zimmermann MB (2011). Iodine deficiency in industrialized countries. *Clinical endocrinology*, 75(3), 287-288.
- (54) Andersson M, de Benoist B, Rogers L (2010). Epidemiology of iodine deficiency: salt iodisation and iodine status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 24(1), 1-11.
- (55) de Benoist B, McLean E, Andersson M, Rogers L (2008). Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003. *Food Nutr Bull* 29:195–202
- (56) Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Madureira D, Miranda A, RIBEIRO M, Carrilho F, Jácome de Castro J, Lopes MS, Cardoso J, Carvalho A, Oliveira MJ, Reguengo H, Borges F, e Grupo de Estudos da Tiróide da SPEDM (2012). Aporte do Iodo nas Crianças das Escolas em Portugal. *Acta Med Port* 2012 Jan-Feb;25(1):29-36
- (57) Phillips, D. I. (1997). Iodine, milk, and the elimination of endemic goitre in Britain: the story of an accidental public health triumph. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 51(4), 391-393.
- (58) Lazarus JH, Smyth PP (2008). Iodine deficiency in the UK and Ireland. *The Lancet*, 372(9642), 888.

- (59) Vanderpump MP, Lazarus JH, Smyth PP, Laurberg P, Holder RL, Boelaert K, Franklyn JA (2011). Iodine status of UK schoolgirls: a cross-sectional survey. *The Lancet*, 377(9782), 2007-2012.
- (60) E Limbert, S Prazeres, M São Pedro, D Madureira, A Miranda, M Ribeiro, J Jácome de Castro, F Carrilho, M J Oliveira, H Reguengo, F Borges and Thyroid Study Group of the Portuguese Endocrine Society (2010). Iodine intake in Portuguese pregnant women: results of a countrywide study. *European journal of endocrinology*, 163(4), 631-635.
- (61) E Limbert, S Prazeres, D Madureira, A Miranda, M Ribeiro, FS Abreu, R César, AM Ferreira, M Ferreira, M Sá, L Lemos, R Carvalho, C Ponte, L Mota, F Carrilho, J Jácome de Castro, MJ Oliveira e Grupo de Estudos da Tiróide da SPEDM (2012). Aporte do iodo nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2012;7(2):2-7.
- (62) ICCIDD, *Global Nutrition Scorecard for 2012* (www.iccidd.org, atualizado a 18/12/2012).
- (63) Delange F (2003). How serious is iodine deficiency in Europe? *Hot Thyroidology* (www.hotthyroidology.com), January, No. 3 , 2003.
- (64) Mendes H, Zagalo-Cardoso JA (2002). Bócio endémico em Saúde Pública. *Acta Médica Portuguesa*, 2002; 15:29-53.
- (65) Portaria 338/70, que aplica o artigo 3º do Decreto-Lei nº49271 de 1969.
- (66) Sobrinho LG & Oliveira A. Endemic goitre in Portugal. In *Iodine Deficiency in Europe*, Eds F Delange, JT Dunn & D Glinoe. New York: Plenum Press, 1993
- (67) Mendes H, Zagalo-Cardoso JA (2002). Estudo epidemiológico de prevalência do bócio endémico em Oleiros. *Acta Médica Portuguesa*, 2002; 15:101-111.

- (68) Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães. Relatório de Actividades. Porto. Portugal, 2004.
- (69) Costeira MJ, Oliveira P, Ares S, de Escobar GM, & Palha JA (2009). Iodine status of pregnant women and their progeny in the Minho region of Portugal. *Thyroid*, 19(2), 157-163.
- (70) Costeira MJ, Oliveira P, Ares S, Roque S, de Escobar GM, & Palha JA (2010). Parameters of thyroid function throughout and after pregnancy in an iodine-deficient population. *Thyroid*, 20(9), 995-1001.
- (71) Decreto-Lei 87/96, que liberaliza a venda de sal iodizado e estabelece as concentrações adequadas de iodo.
- (72) Relatório de actividades da SPEDM – A Responsabilidade e a Acção Social da SPEDM (2011). *Rev Port Endocr Diab Metab* 2011; 6(2):221.
- (73) Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Miranda A, Ribeiro M, Carrilho F, Jácome de Castro J, Reguengo H, Borges F, & Grupo de Estudos da Tiróide da SPEDM (2010). Suplementação de iodo na grávida. 9º Curso Pós-graduado NEDO 2010.
- (74) Charlton K, & Skeaff S (2011). Iodine fortification: why, when, what, how, and who?. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 14(6), 618.
- (75) Andersson M, Aeberli I, Zimmermann MB, *et al.* (2010). The Swiss iodized salt program provides adequate iodine for school children and pregnant women, but weaning infants not receiving iodine-containing complementary foods as well as their mothers are iodine deficient. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(12), 5217-5224.
- (76) Laurberg P, Jørgensen T, Perrild H, *et al.* (2006). The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *European Journal of Endocrinology*, 155(2), 219-228.

- (77) Seal, J. A., Doyle, Z., Burgess, J. R., Taylor, R., & Cameron, A. R. (2007). Iodine status of Tasmanians following voluntary fortification of bread with iodine. *Medical journal of Australia*, 186(2), 69.
- (78) De Groot, L., Abalovich, M., Alexander, E. K., Amino, N., Barbour, L., Cobin, R. H., ... & Sullivan, S. (2012). Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(8), 2543-2565.
- (79) Scientific Committee on Food, Health and Consumer Protection Directorate-General 2002. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine. Brussels: European Commission.
- (80) Horton S 2006 The economics of food fortification. *J Nutr* 136:1068–1071.
- (81) Delange, F. 1998. Risks and benefits of iodine supplementation. *Lancet* 351:923-924.