

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Volume tiroideu e bócio numa população de estudantes universitários da UP (ICBAS)

Alexandra Santos Lagarto

M

2019



Volume tiroideu e bócio numa população de estudantes universitários da UP (ICBAS)

Artigo Original de Investigação

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Autora:

Alexandra Felícia Santos Lagarto

Alexandra.lagarto@gmail.com

Orientador:

Adriano Agostinho Donas-Bôto Bordalo e Sá

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Coorientador:

André Filipe Couto de Carvalho

Afiliação: Hospital Santo António – CHP, Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Maio de 2019

Autora Alexandra Felícia Santos Lagarto

Alexandra S Lagarto

Orientador Adriano Agostinho Donas-Bôto Bordalo e Sá

Adriano A. Donas-Bôto

Coorientador André Filipe Couto de Carvalho

André Filipe Couto de Carvalho

Maio de 2019

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Adriano Bordalo e ao Dr. André Carvalho pelo incentivo, orientação e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho.

À minha família, ao meu namorado e aos meus amigos pela confiança e apoio incondicional.

RESUMO

Introdução: As hormonas tiroideias são fundamentais para o crescimento e desenvolvimento do sistema nervoso central e afetam o metabolismo, entre outras funções. A sua deficiência pode conduzir a alterações cognitivas e de crescimento. O bócio é um aumento de volume tiroideu e a sua principal causa é a iodo-deficiência. O *status* de iodo-suficiência numa população pode ser estimado usando a prevalência do bócio. A ecografia cervical é, atualmente, o método mais sensível e específico para determinação do volume tiroideu e bócio, sendo desconhecida a prevalência na população de estudantes universitários em Portugal.

Objetivo: Determinar a prevalência de bócio numa população adulta de estudantes universitários do Porto. Adicionalmente, procurar associações entre o volume tiroideu e a frequência de consumo de produtos com elevado teor de iodo.

Metodologia: Avaliaram-se ecograficamente os volumes tiroideus de 49 alunos do Mestrado Integrado em Medicina, 10 do sexo masculino e 39 do sexo feminino. Volumes tiroideus superiores a 25 cm³ nos homens e a 18 cm³ nas mulheres foram considerados definidores de bócio. Foram realizados inquéritos nutricionais aos participantes.

Resultados: O volume tiroideu médio desta população é 8,4 ± 3,4 cm³. No sexo masculino é 12,3 ± 4,3 cm³ e no sexo feminino é 7,5 ± 2,2 cm³, sendo significativamente superior no sexo masculino ($p=0.006$). Apenas duas mulheres apresentam nódulos tiroideus. Não foram identificados bócios. O sal iodado é usado por 34,7% dos indivíduos. Os produtos lácteos, os ovos e o peixe/marisco capturados no mar são consumidos mais de 3 vezes por semana por 79,6%, 26,5% e 16,3% dos indivíduos, respetivamente. Não há diferenças de volume tiroideu entre as diferentes classes de consumidores destes alimentos.

Conclusão: Nesta população não foram encontrados indivíduos com bócio, estando os volumes tiroideus abaixo dos valores de países iodo-suficientes, indicando que nos últimos anos estes indivíduos não terão estado iodo-deficientes. Por outro lado, a frequência de ingestão de laticínios, ovos e peixe/marisco de origem marítima parece não ter afetado o volume tiroideu dos indivíduos estudados.

Palavras-chave: tiroide; estudantes universitários; ecografia; bócio

ABSTRACT

Introduction: Thyroidal hormones are crucial to growth and development of the central nervous system and affect metabolism, among other functions. Deficiency of thyroidal hormones has a variable clinical presentation, leading to cognitive and growth impairment. Goitre is an enlargement of the thyroidal volume, being the iodine deficiency its principal cause. Populational iodine status can be estimated by the prevalence of goitre. Cervical ultrasonography is the most sensible and specific method for determining thyroidal volume and goitre. The prevalence of goitre among Portuguese university students is unknown.

Objectives: Determinate the goitre prevalence in an adult student population from the University of Porto. Tentative link between thyroidal volume and the intake frequency of food with high iodine contents.

Results: Mean thyroidal volume in this population was $8.4 \pm 3.4 \text{ cm}^3$. In males averaged $12.3 \pm 4.3 \text{ cm}^3$, and in females was $7.5 \pm 2.2 \text{ cm}^3$, being significantly ($p < 0.006$) lower. Only two females had thyroid nodules. No goitre cases were identified. Among the studied subjects, 34.7% of them used iodised salt. Additionally, dairy products, eggs, and fish/shellfish captured in sea were consumed more than 3 times a week by 79.6%, 26.5%, and 16.3% of the individuals, respectively. No thyroidal volume differences between the several classes of intakes of these foods were detected.

Conclusion: The study yielded no goitre cases among the studied university students, and the assayed thyroidal volumes were below of the values defined by iodine-sufficient countries, which means that in last years these students had a sufficient iodine intake. Intake frequency of iodine rich food didn't affect thyroidal volume of these individuals.

Keywords: thyroid; university students; ultrasound; goiter

LISTA DE ABREVIATURAS

AP - ântero-posterior

CC - crânio-caudal

ICBAS-UP - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

MIM - Mestrado Integrado em Medicina

ML - largura medio-lateral

OMS – Organização Mundial de Saúde

T3 - triiodotironina

T4 – tiroxina

TRH - *thyrotropin-releasing hormone* (tiorrelina)

TSH - *thyroid stimulating hormone* (tirotropina)

UNICEF - *United Nations International Children's Emergency Fund*

ÍNDICE

Introdução.....	1
Fisiopatologia do bócio.....	2
Distúrbios por deficiência de iodo.....	2
Fontes de iodo	3
Bócio como indicador de iodo-deficiência.....	4
Volume tiroideu	5
Iodização do sal	5
Iodo-deficiência mundial e nacional.....	6
Metodologia	8
Resultados.....	10
Discussão	12
Conclusão.....	16
Bibliografia.....	17
Anexos	24
Anexo 1 - Aprovação da Comissão de Ética.....	24
Anexo 2 - Inquérito	25

LISTA DE TABELAS

Tabela I - características da população

Tabela II - resultados do inquérito nutricional

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Anatomia da tiroide

Figura 2 – Ecografia tiroideia

INTRODUÇÃO

Fisiologia tiroideia

A glândula tiroideia pesa 15 a 20 g no adulto e situa-se imediatamente abaixo da cartilagem tiroideia, rodeando lateral e anteriormente a traqueia (Figura 1) (1). Produz e excreta as hormonas triiodotironina e tiroxina (T3 e T4, respetivamente), sendo o iodo imprescindível para a sua síntese (2). A maioria do iodo ingerido é absorvida no estômago e no duodeno para a circulação sanguínea e, depois, capturado, quase na totalidade pela tiroide, que em adultos saudáveis, armazena entre 70 a 80% do iodo corporal (15 a 20 mg) (3). Nas células tiroideias ocorre a iodização da tirosina, onde ocorre a síntese das hormonas T3 e T4 que circulam no sangue. Estas combinadas com proteínas de origem hepática, são posteriormente libertadas nos tecidos (4).

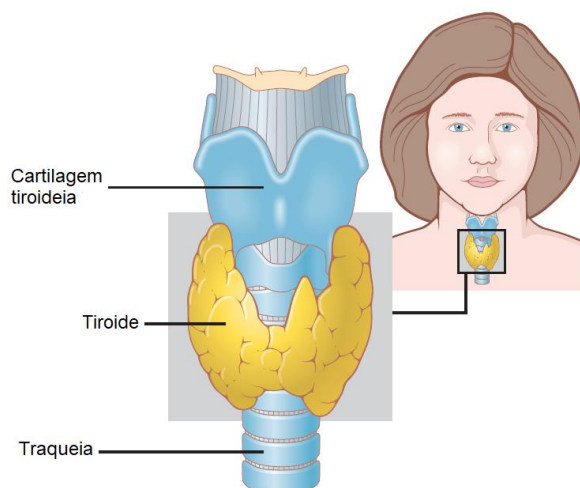


Figura 1 - Anatomia da tiroide, adaptado de *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (1)

O hipotálamo liberta tirorrelina (*thyrotropin-releasing hormone* - TRH) que leva à libertação da tirotropina (*thyroid stimulating hormone* – TSH) pela hipófise anterior, enquanto que um aumento nos níveis de hormonas tiroideias em circulação induz a redução da secreção de TSH e de TRH (5). Na tiroide, a TSH estimula a captação de iodo, a produção e libertação de hormonas tiroideias, promovendo também o crescimento da glândula (6). Para além dos níveis de TSH, a síntese de T3 e T4 depende também do iodo disponível (7).

A nível tecidual, T3 é a hormona tiroideia bioativa, sendo esta resultante da produção tiroideia e da desiodização periférica da T4 (4), havendo uma produção tiroideia num rácio T4:T3 de aproximadamente 15:1 (7). A T3 afeta o crescimento e o desenvolvimento do sistema nervoso central desde a vida fetal. Para além disso, tem efeitos a nível da função cardíaca, do metabolismo lipídico e glucídico, da taxa metabólica basal, do *turnover* ósseo, e do balanço hidroeletrólítico, entre outros (1, 7-10). O iodo

resultante da degradação das hormonas tiroideias pode ser reabsorvido pela tiroide ou excretado a nível renal (a qual representa a principal via de excreção, cerca de 90%) (4).

Fisiopatologia do bócio

O bócio é o aumento de volume da glândula tiroideia (11), sendo a patologia tiroideia mais comum a nível mundial (12). A principal causa de bócio é a deficiência de iodo (13), mas o seu excesso também pode causar bócio (14, 15). Em situações de défice de iodo, ocorre um aumento da secreção de TSH, visando maximizar a absorção do iodo disponível pelas células tiroideias (16), o que conduz a hipertrofia e hiperplasia tiroideia e a bócio difuso e homogéneo (3). Ao mesmo tempo, é frequente surgirem nódulos tiroideus benignos, sendo a sua prevalência também elevada em zonas iodo-deficientes, não havendo, contudo, uma correlação tão forte com a iodo-deficiência (17).

Para além da deficiência em iodo, existem outros fatores potencialmente envolvidos na génese do bócio, essencialmente genéticos (como défices congénitos da síntese de hormonas tiroideias) e ambientais (18). Os fatores ambientais que interferem com o metabolismo tiroideu geralmente não têm manifestação clínica quando há um adequado aporte de iodo (3). Nestes, há a destacar alimentos bociogénicos como soja, batata doce, mandioca e alguns vegetais crucíferos (couve, brócolos, nabos, etc.); tabaco; deficiência em selénio, ferro e vitamina A (3, 18). A insulinoresistência é o exemplo de um fator simultaneamente ambiental e genético que também tem uma associação positiva com o bócio (18).

Distúrbios por deficiência de iodo

O aumento do volume da tiroide é o efeito mais visível do défice continuado de iodo, embora outras patologias estejam associadas, como hipotiroidismo, os já referidos nódulos e até hipertiroidismo (16). A deficiência em iodo não condiciona apenas a patologia benigna, pois existe evidência que a aponta também como fator de risco para cancro tiroideu, particularmente para o carcinoma folicular da tiroide (19).

O hipotiroidismo tem múltiplas clínicas, dependentes da classe etária, nomeadamente abortamentos, natimortalidade, anomalias congénitas, mortalidade perinatal e infantil, atraso do desenvolvimento físico e do compromisso do desenvolvimento cerebral (3).

De facto, a iodo-deficiência é a principal causa prevenível de danos cerebrais do mundo (20). Nas populações onde há iodo-deficiência grave verifica-se um menor quociente de inteligência comparativamente com aquelas onde há iodo-suficiência (21). Este fato tem um impacto na capacidade de aprendizagem das crianças, na saúde das mulheres, na qualidade de vida nas comunidades e na produtividade económica (20). O

cretinismo é consequência de um déficit grave de iodo e praticamente já não ocorre, exceto em regiões isoladas na China (22).

Por outro lado, quando há um consumo excessivo de iodo não são frequentes consequências clínicas aparentes, mas em indivíduos vulneráveis, pode ocorrer aumento da autoimunidade tiroideia, disfunção tiroideia ou mesmo bócio (23-26).

Fontes de iodo

A maioria do iodo disponível, atualmente, encontra-se nos oceanos, onde ocorre a vaporização para a atmosfera e, com a chuva, acaba por chegar aos solos (27). Em algumas regiões, esse ciclo não se completa, havendo regiões com solos e lençóis freáticos com baixa concentração de iodo (27). Estes solos iodo-deficientes são comuns em áreas montanhosas e em áreas de cheias frequentes, assim como zonas do interior de continentes (28). Uma vez que o iodo absorvido pelas plantas é proporcional ao que existe no ambiente (29), caso não se adicione iodo na cadeia alimentar ou se introduzam alimentos produzidos em zonas iodo-suficientes, as dietas dessas áreas são tendencialmente deficientes em iodo (16). Isto é particularmente importante porque, ainda que algum iodo possa ser ingerido através da água, a maior fonte é alimentar (30).

A concentração de iodo nos alimentos é muito variável, sendo baixa na maioria dos alimentos e bebidas consumidos (27). Os laticínios têm um elevado teor de iodo se ocorrer suplementação da ração para alimentar o gado (29, 31). Os desinfetantes iodóforos, anteriormente usados na indústria dos laticínios, podem também contaminar o leite com resíduos de iodo, contribuindo para aumentar o seu teor final (32, 33). No entanto, o consumo de iodo a partir do leite e derivados está a diminuir porque se está a beber menos leite (16), e porque decisões políticas levaram à diminuição do teor de iodo na ração do gado e à substituição dos desinfetantes iodóforos por compostos à base de cloro (34) em vários países. Os ovos também são alimentos com uma alta concentração de iodo, refletindo o iodo ingerido pelas aves (29), à semelhança do que ocorre com o leite. O peixe e o marisco de origem marítima têm um teor de iodo naturalmente elevado (35), devido à captação de iodo da água do mar (28).

Assim, o leite e os laticínios podem ser das fontes de iodo mais importantes em algumas partes do Mundo, contribuindo significativamente para o aporte diário de iodo nos adultos na Noruega, Suíça, Reino Unido e Alemanha (36-39). O pão também parece ter uma importante contribuição no aporte alimentar de iodo, mas apenas quando é usado sal iodizado na sua produção (29, 40), como na Suíça e na Austrália. O contributo do marisco e peixe capturados no mar para o consumo total de iodo é modesto, a não ser que estes sejam consumidos diariamente (41). A nível nacional, foi demonstrado que o consumo

diário de iodo recomendado para um adulto saudável é assegurado pela dieta rica em peixe marinho, marisco e produtos lácteos (42).

Bócio como indicador de iodo-deficiência

Em crianças e adultos com menos de 30 anos, verifica-se que o tamanho da tiroide varia inversamente com o consumo de iodo com um intervalo de tempo de 6 a 12 meses (43). Efetivamente, a deficiência de iodo é o principal fator de risco mundial para bócio (17). De um modo geral, verifica-se bócio endémico em áreas onde o consumo diário de iodo é inferior a 50 µg, podendo chegar a uma prevalência de 80% em áreas de défice grave (12).

Assim, a prevalência de bócio pode ser um marcador utilizado para estimar o *status* de suficiência de iodo numa população (20). De facto, o bócio foi sinónimo de iodo-deficiência até se aperceber que as consequências deste défice ultrapassam o aumento do volume tiroideu (44). Em 1973, a OMS definiu área endémica de bócio quando mais de 10% da população apresenta um aumento do volume tiroideu (45) e, em 1994, recomendou que se utilizasse a prevalência de bócio como marcador do défice de iodo populacional. Quando esta fosse igual ou superior a 5% em crianças com idades compreendidas entre 6 e 12 anos, estar-se-ia perante um problema de saúde pública (43). Isto porque se verificou que em populações com um consumo adequado de iodo, a prevalência de bócio é geralmente baixa e os 5% dão alguma margem para erro na determinação do bócio. Esse valor tem em conta a possibilidade de ocorrer bócio mesmo em populações iodo-suficientes, devido a dietas bocigénicas ou a doenças tiroideias autoimunes (43). Inicialmente o método utilizado era a palpação cervical, mas com a posterior adoção da ecografia como método de excelência para determinar o volume tiroideu, a prevalência de bócio populacional passou a ser definida pela percentagem de crianças cujo volume tiroideu é superior ao percentil 97 do volume estimado para a sua idade, género e área de superfície corporal (45). O *status* de iodo-deficiência numa população é, assim, classificada como “inexistente” quando esta prevalência é menor que 5%, “ligeira” se entre 5 e 19,9%, “moderada” de 20 a 29,9% e “grave” quando igual ou superior a 30% (45).

É importante reter que o bócio é apenas um dos vários aspetos associados à iodo-deficiência, estando incluído no espectro dos distúrbios por deficiência de iodo (46). Atualmente existem quatro métodos recomendados para determinar o *status* de suficiência de iodo numa população, incluindo, para além da prevalência de bócio, a concentração de iodo na urina, a concentração de TSH e de tiroglobulina sérica (47). Estes indicadores são complementares, sendo a concentração de iodo na urina um indicador da ingestão recente de iodo (em dias); a tiroglobulina permite uma avaliação intermédia (de semanas a meses); e a taxa de bócio correlaciona-se com a nutrição dos últimos meses a anos (3).

Volume tiroideu

A determinação da prevalência de bócio por palpação, já referida, é o método histórico para a identificação de iodo-suficiência, havendo descrições de bócio endémico no início do século XVI nas regiões alpinas (48). De facto, manteve-se como o método recomendado pela OMS para o diagnóstico de bócio endémico até 1994 (43).

No entanto, a ecografia cervical é mais sensível e específica que a palpação para a determinação do volume tiroideu (20). Nas regiões de défice ligeiro, onde os bócios geralmente são de menor grau, é preferível a medição do volume tiroideu através da ecografia (49), ainda que dependa da disponibilidade técnica (20). Com o desaparecimento dos bócios de grande volume devido à iodização do sal, a ecografia ganhou terreno mundialmente no fim dos anos 1990 (48), pelo que em 2003 a OMS publica os critérios internacionais de referência para o volume tiroideu por ecografia nas crianças em idade escolar, específicos para idade, superfície corporal e género (50). De facto, a ecografia revela-se o melhor método para medição do volume tiroideu por ser precisa, simples, barata e sem efeitos adversos (51).

As imagens ecográficas são geradas pela reflexão de sons com uma frequência elevada, emitida por um transdutor, em estruturas corporais internas, permitindo a sua visualização de um modo não invasivo (52). Para a avaliação da tiroide usa-se um transdutor linear de alta frequência (7 a 13 MHz), com uma penetração adequada e imagem de alta resolução em tecidos moles (53).

Em adultos saudáveis provenientes de uma área não iodo-deficiente, o tamanho da tiroide depende sobretudo da constituição física dos indivíduos (54). Na população adulta destas regiões considera-se bócio quando o volume tiroideu é superior a 18 cm³ nas mulheres e a 25 cm³ nos homens (55). Vários estudos sugerem que o bócio é mais frequente nas mulheres, sendo esta diferença acentuada em zonas de iodo-deficiência após a puberdade (56).

Iodização do sal

A iodização do sal é uma estratégia central para combater o problema de saúde pública da iodo-deficiência, com a OMS e a UNICEF a recomendar, desde 1993, a iodização universal do sal como estratégia para eliminar os distúrbios por deficiência de iodo (43). Este é um método simples, eficaz, seguro e barato (20). Para além, disso não condiciona a abordagem de doenças crónicas, como a hipertensão, uma vez que é possível consumir a dose diária de iodo recomendada com menos de 5 g de sal por dia (57). No entanto, nos países desenvolvidos, a maioria do sal ingerido encontra-se nos alimentos processados, pelo que não é suficiente iodizar apenas o sal da cozinha (34). O programa preconizado de iodização universal do sal implica a iodização de todo o sal para consumo

humano (na indústria alimentar e em casa) e animal. No entanto, é raramente alcançado porque as indústrias alimentar e da pecuária não iodizam o sal de forma eficaz (58). Mesmo com estas limitações, muitos países aumentaram a ingestão de iodo e, assim, alcançaram ou estão perto de alcançar a iodo-suficiência (20). De facto, há uma ampla implementação de programas de iodização do sal e estima-se que cerca de dois terços da população mundial esteja abrangida por estes (58).

A correção da deficiência em iodo conduz à redução do volume tiroideu e da prevalência de bócio difuso em todas as idades, a par da diminuição do risco de desenvolvimento de nodularidade tiroideia em jovens. Não há, no entanto, diminuição da prevalência de nódulos tiroideus em adultos com mais de 50 anos devido às alterações irreversíveis dos nódulos (16). Contudo, o volume tiroideu mantém-se inalterado meses a anos após a correção da iodo-deficiência, particularmente em indivíduos com mais idade (59, 60), devendo-se ter isto em conta ao interpretar a prevalência de bócio pouco tempo após o início de programas de suplementação de iodo numa dada população (48).

Após a profilaxia com iodo ser introduzida, é descrito com frequência um aumento da incidência populacional de hipertiroidismo (61); no entanto esta é uma condição transitória, tendo sido documentada uma diminuição do hipertiroidismo não autoimune e do bócio a longo prazo (62). De forma algo paradoxal, parece haver um aumento da incidência de hipotiroidismo e de autoimunidade (62). Contudo, há evidência que os benefícios da correção da iodo-deficiência ultrapassa os eventuais riscos associados (61, 62).

Iodo-deficiência mundial e nacional

Em 1993, usando apenas a taxa de prevalência de bócio obtido a partir da palpação cervical, estimou-se uma prevalência mundial de bócio de 12% (63). Com o critério de prevalência de bócio superior a 5% para definir iodo-deficiência, 110 países foram classificados como iodo-deficientes e estimou-se que 30% da população mundial estivesse em risco de iodo-deficiência (63).

Após a implantação dos programas de iodização universal do sal efetuaram-se novos estudos. Em 2004, usando o critério de excreção urinária de iodo inferior a 100 µg/l, identificaram-se 54 países iodo-deficientes, com a Europa a ser a região com maior prevalência (64). Em 2007 este número diminui para 47, mas estimou-se que 2 mil milhões de indivíduos tinham, ainda, um consumo insuficiente de iodo (65). Em 2010 verificou-se que 14 dos 53 países da região europeia apresentavam deficiente ingestão de iodo, entre os quais se encontrava Portugal (66). No entanto, em Portugal não há dados sobre o aporte de iodo na população geral (67). Estudos epidemiológicos sectoriais, mostram grave insuficiência nas grávidas, carência limítrofe nas crianças em idade escolar do continente

e mais pronunciada nas regiões autónomas da Madeira e dos Açores, assim como carência numa larga percentagem de indivíduos de uma população da Beira Interior (68-71).

No que diz respeito à prevalência de bócio determinada pela palpação, estimou-se que em 2004 era de 15,8% globalmente e 20,6% na Europa, havendo um aumento da prevalência global de bócio de 31,7% desde 1993 (72). Tal pode refletir o atraso normal entre a implementação dos programas de iodização do sal e a redução da prevalência do bócio (73). Pode também resultar do facto de 70% das determinações de bócio terem sido realizadas antes da ampla implantação dos programas de iodização do sal (64). A baixa sensibilidade e especificidade da palpação cervical enquanto método para avaliar a presença de bócio em áreas com ligeiro défice de iodo, conforme já foi referido (20), também podem explicar estes valores.

Mundialmente, nos anos 1990, a prevalência total de bócio deixou de ser o principal indicador de avaliação da iodo-suficiência proposto pela OMS em detrimento da concentração urinária de iodo, havendo poucos dados recentes relativos ao volume tiroideu (72).

Em Portugal, o primeiro estudo sistemático de campo sobre o bócio endémico surgiu em 1966, em Oleiros, mostrando uma prevalência de bócio na população escolar de cerca de 50% (74). Passados 30 anos (1995-96), identificou-se no mesmo concelho uma prevalência de bócio endémico de 27,5% em indivíduos com idades compreendidas entre os 2 e os 20 anos (75), sendo esta a única região de bócio endémico identificada em Portugal. Em 2007, um estudo realizado numa escola básica dos 2.º e 3.º ciclos da mesma área apontava para um compromisso do desenvolvimento estado-ponderal e do desempenho escolar nos alunos com bócio (76).

Em 1980 verificou-se nas escolas primárias de 10 freguesias do Baixo Alentejo e Alto Algarve, uma prevalência de bócio superior a 35% (77). Entre 2003 e 2005 determinou-se uma prevalência de bócio de 14% em 78 mulheres grávidas de Guimarães (78). Em ambos os estudos, a prevalência de bócio foi estimada através do exame físico (75, 77). Não existem dados nacionais mais recentes quanto à prevalência do bócio, em faixas etárias e regiões geográficas mais amplas.

Face à inexistência de dados, o objetivo deste estudo centrou-se na avaliação da prevalência de bócio numa população adulta de estudantes da Universidade do Porto. Adicionalmente, procurou-se determinar possíveis associações entre o volume tiroideu e a frequência de consumo de produtos com potencial elevado teor de iodo, nomeadamente produtos lácteos, ovos e peixe ou marisco capturados no mar.

METODOLOGIA

Os participantes foram recrutados por amostragem de conveniência de entre os 189 alunos que ingressaram no Mestrado Integrado em Medicina (MIM) 2013-2019 do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS-UP). O estudo, com a referência 2019/CE/P005(289/CETI) – SD/HCC/09 foi aprovado pela Comissão de Ética conjunta CHUP/ICBAS a 27.02.2019 (anexo 1). Foram explicados os objetivos do estudo aos voluntários e foi obtido o consentimento voluntário e informado para a sua participação. Os dados recolhidos foram registados de forma anónima. Os indivíduos eram saudáveis, sem doenças crónicas e sem medicação habitual com potencial efeito disruptor da função tiroideia. Entre 2015 e 2018 foram analisados no total 49 indivíduos, com idades compreendidas entre os 20 e os 25 anos.

A avaliação foi realizada por ecografia cervical usando uma sonda linear de 7,5 MHz com 60mm, sempre pelo mesmo médico especialista em Endocrinologia. Os participantes foram colocados em decúbito dorsal com a coluna cervical em extensão e a sonda ecográfica foi mantida perpendicular à pele. A profundidade antero-posterior (AP) e a largura medio-lateral (ML) máximas foram medidas numa imagem transversa do maior diâmetro. O comprimento crânio-caudal (CC) máximo foi medido numa imagem longitudinal. Nódulos e/ou áreas císticas foram incluídas na determinação do volume. O volume tiroideu foi determinado com base no método de *Brunn et al* (79), não considerando o istmo e resultando da adição do volume dos lobos direito e esquerdo, cada um calculado da seguinte forma: volume total do lobo = diâmetro AP x diâmetro ML x diâmetro CC x 0,479. Volumes tiroideus superiores a 25 cm³ nos homens e a 18 cm³ nas mulheres foram considerados definidores de bócio (55).

Simultaneamente foram realizados inquéritos aos participantes (anexo 2) que incluíram dados antropométricos e clínicos (peso; altura; uso de levotiroxina, antitiroideos de síntese; uso de medicamentos ou produtos com iodo) e um inquérito nutricional (uso de sal iodado para cozinhar, frequência do consumo de produtos lácteos, de ovos e de peixe/marisco capturado no mar). Foi usada a área de superfície corporal segundo o método de *Du Bois*, obtida através da fórmula $0.007184 \times \text{Altura (cm)}^{0.725} \times \text{Peso (kg)}^{0.425}$ (80).

Realizou-se a análise descritiva através de medidas de tendência central e de dispersão, sendo os resultados apresentados como média $\pm$ desvio-padrão para as variáveis contínuas, e como proporções, com percentagens (%), para as variáveis categóricas. Testou-se a normalidade da distribuição dos dados com o teste de *D'Agostino & Pearson*. Usou-se o teste t não emparelhado para comparar o volume tiroideu entre

géneros, consumidores de sal iodado e de sal convencional, e consumidores de produtos lácteos, ovos e peixe/marisco capturado no mar mais de 3 vezes e 3 ou menos vezes por semana. O teste *Kruskal-Wallis* foi o usado para comparar o volume tiroideu nos indivíduos com diferentes frequências de consumo de leite, ovos e peixe/marisco capturados no mar. Os programas usados na análise estatística dos dados foram o *Microsoft Excel Office 365* (*Microsoft corporation*, E.U.A.) e o *Graphpad Prism 8* (*GraphPad Software*, E.U.A.).

RESULTADOS

Dos 49 indivíduos participantes, 79,6% (n=39) eram do sexo feminino. A idade média dos indivíduos era de $21,8 \pm 1,3$ anos, com mínimo de 20 e máximo de 25. Residiam com a família 27 participantes (55,1%), estando os restantes deslocados para frequência do ensino superior.

As características da população estão sumarizadas na Tabela I, por sexo.

Tabela I - características da população

Características	Total	Feminino	Masculino	P (♂ vs. ♀)
Género	n=49	39 (79,6%)	10 (20,4%)	0,0054
Idade (anos)	$21,8 \pm 1,3$	$21,9 \pm 1,3$	$21,3 \pm 1,3$	0,2238
Área Superfície corporal (m ²)	$1,9 \pm 10,2$	$1,8 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$	0,0006
Volume tiroideu total (cm ³)	$8,4 \pm 3,4$	$7,5 \pm 2,2$	$12,3 \pm 4,3$	0,0061
Nódulos	n=2 (4,1%)	n=2 (5,1%)	0 (0%)	-

Na Figura 2 são apresentadas imagens de ecografia tiroidea a um indivíduo do sexo feminino (A) e do sexo masculino (B), estudados no âmbito deste trabalho, obtidas em posição de decúbito dorsal.

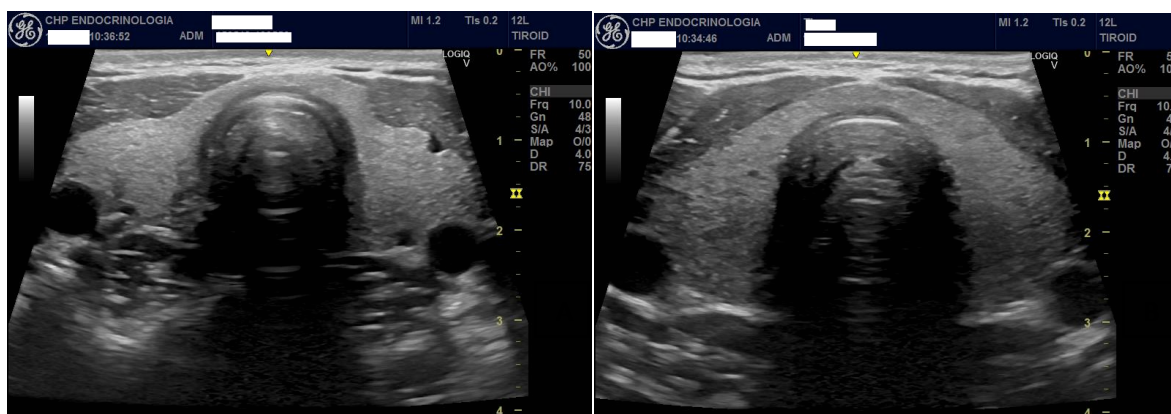


Figura 2 - Ecografia tiroidea de um indivíduo do sexo feminino (A) e do sexo masculino (B)

O volume tiroideu médio desta população foi de $8,4 \pm 3,4$ cm³. No sexo masculino o volume atingiu $12,3 \pm 4,3$ cm³ e $7,5 \pm 2,2$ cm³ no sexo feminino, seguindo uma distribuição normal em cada um dos géneros. O volume tiroideu total foi significativamente superior no sexo masculino ($p = 0,006$). Por este motivo e dado que 79,6% dos indivíduos eram do sexo feminino, a análise inferencial da variação dos volumes tiroideus com os hábitos nutricionais foi realizada na amostra total e posteriormente apenas no sexo feminino, tendo-se obtido resultados sobreponíveis.

Apenas dois indivíduos do sexo feminino (4,1%) apresentam nódulos tiroideus. Segundo os critérios previamente referidos, não foram identificados quaisquer indivíduos com bócio.

Os resultados dos inquéritos nutricionais estão resumidos na Tabela II, por sexo.

Tabela II - resultados do inquérito nutricional

Inquérito nutricional		Total	Feminino	Masculino	P (♂ vs. ♀)
Usa sal iodado		n=17 (34,7%)	n=15 (38,5%)	n=2 (20,0%)	0,2782
Consumo produtos lácteos	>3x/sem	n=39 (79,6%)	n=31 (79,5%)	n=8 (80,0%)	>0,9999
	≤3x/sem	n=10 (20,4%)	n=8 (20,5%)	n=2 (20,0%)	
Consumo ovos	>3x/sem	n=13 (26,5%)	n=10 (25,6%)	n=3 (30,0%)	>0,9999
	≤3x/sem	n=36 (73,5%)	n=29 (74,4%)	n=7 (70,0%)	
Consumo peixe/marisco capturado no mar	>3x/sem	n=8 (16,3%)	n=7 (17,9%)	n=1 (10,0%)	>0,9999
	≤3x/sem	n=41 (83,7%)	n=32 (82,1%)	n=9 (90,0%)	

Cerca de um terço (n=17) dos indivíduos afirmava utilizar sal de cozinha iodado em casa. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o volume tiroideu dos indivíduos que usam esse sal e os que não usam, $8,4 \pm 2,6 \text{ cm}^3$ vs. $8,5 \pm 3,7 \text{ cm}^3$, respetivamente ($p = 0,252$).

A frequência do consumo de produtos lácteos superior a 3 vezes por semana foi registado em 79,6% dos indivíduos (n=39). O volume tiroideu não foi diferente nos consumidores de laticínios mais de 3 vezes por semana ($8,2 \pm 3,4 \text{ cm}^3$), relativamente aos que os consomem 3 ou menos vezes por semana ($9,4 \pm 3,3 \text{ cm}^3$) ($p = 0,340$).

Relativamente ao consumo de ovos, 26,5% (n=13) dos participantes referiram ingestão numa frequência de 3 vezes por semana. Não ocorreram diferenças significativas entre os consumidores de ovos com mais ou menos frequência semanal, $8,2 \pm 4,5 \text{ cm}^3$ vs. $8,5 \pm 2,9 \text{ cm}^3$, ($p = 0,822$).

O peixe e marisco capturados no mar era consumido mais de 3 vezes por semana por apenas 16,3% dos indivíduos (n=8). O volume tiroideu entre as diferentes classes de consumidores destes alimentos atingiu $9,3 \pm 5,7 \text{ cm}^3$ nos que consomem peixe e marisco capturados no mar mais de 3 vezes por semana e $8,3 \pm 2,8 \text{ cm}^3$ nos que o fazem 3 ou menos vezes por semana, não sendo significativamente diferente ($p = 0,651$).

DISCUSSÃO

Procurou-se determinar a percentagem de indivíduos do MIM 2013-2019 do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto com bócio. De entre os 49 alunos em que foi determinado o volume tiroideu ecograficamente, não se encontrou nenhum bócio segundo os critérios de *Gutekunst et al* (55).

Estão definidos valores de referência do volume tiroideu ecograficamente determinado em crianças em idade escolar de zonas iodo-suficientes de vários países na América do Norte e do Sul, na Europa Central, no Mediterrâneo, em África e no Pacífico (50), o que demonstra a importância de se estabelecer os volumes tiroideus de referência em cada país/zona. Já no que concerne aos adultos, os dados bibliográficos disponíveis indicam uma muito menor diversidade geográfica, tendo a maioria dos estudos europeus, que serviram de base à definição dos valores de referência de volumes tiroideus, realizados em países da Europa do Norte e Central, como a Alemanha, Dinamarca, Suécia, Holanda e França (81-89). Inclusivamente o volume mais frequentemente utilizado e a partir do qual se considera bócio em adultos (25 cm^3 nos homens e 18 cm^3 nas mulheres) foi definido pela Sociedade Alemã de Endocrinologia (55).

Em estudos onde se determinam valores normativos do volume tiroideu, quer em crianças quer em adultos, verificaram-se valores diferentes entre eles (81-94). Muito provavelmente, tal deve-se ao diferente *status* de iodo-suficiência dos países, assim como às características genéticas de cada população. Não há estudos em Portugal sobre os volumes tiroideus em populações adultas saudáveis. Em adultos, a relação entre o volume tiroideu e a estatura está descrita em diversos textos (54, 86-88, 94, 95). O que se verifica é que nos países do centro e do norte da Europa, os indivíduos de ambos os sexos são mais altos do que em Portugal (96). Assim, é possível que os volumes tiroideus normais na população portuguesa sejam inferiores aos determinados nesses países e que se esteja a subestimar o bócio na amostra objeto deste estudo.

Face aos potenciais desajustes, em alguns países começaram-se a determinar os valores de referência dos volumes tiroideus para a sua população, sendo estes mais baixos que os de referência já descritos e mais frequentemente usados, como é o exemplo de Espanha (93). Num trabalho epidemiológico que incluiu 268 indivíduos, determinou-se um volume tiroideu médio masculino de $10,8 \text{ cm}^3$ e feminino de $6,3 \text{ cm}^3$, nos indivíduos dos 21 aos 30 anos (93). Assim, o volume tiroideu encontrado na população de estudantes do ICBAS foi semelhante ao da população espanhola, o que poderá ser explicado pela proximidade geográfica, maior semelhança genética (97) e tipo de alimentação relativamente aos povos da Europa Central e do Norte.

Os volumes tiroideus obtidos neste estudo foram inferiores aos identificados noutras áreas europeias consideradas iodo-suficientes. Na Suécia a média do volume tiroideu são de $10,1 \pm 4,9 \text{ cm}^3$ ($7,7 \pm 4,3 \text{ cm}^3$ nas mulheres e $11,1 \pm 4,3 \text{ cm}^3$ nos homens) (82). Na Holanda os valores médios são $10,7 \pm 4,6 \text{ cm}^3$ ($12,7 \pm 4,4 \text{ cm}^3$ no sexo masculino e $8,7 \pm 3,9 \text{ cm}^3$ no feminino), segundo um estudo de 1987 (89), e $13,1 \pm 6,0 \text{ cm}^3$ ($16,7 \pm 6,6 \text{ cm}^3$ no sexo masculino e $10,7 \pm 4,4 \text{ cm}^3$ no feminino), noutro estudo de 1998 (81). Na Croácia, o volume tiroideu médio de mulheres com idades compreendidas entre os 20 aos 38 anos, estudantes de uma faculdade de medicina, saudáveis e com normal *status* hormonal tiroideu, foi de $10,7 \pm 2,8 \text{ cm}^3$ (94).

Comparativamente a outros países europeus iodo-deficientes aquando da medição dos volumes tiroideus, o volume determinado neste estudo foi marcadamente inferior. Na Dinamarca o volume tiroideu médio em indivíduos com idades compreendidas entre os 13 e os 91 anos foi de $18,6 \pm 4,5 \text{ cm}^3$ ($17,5 \pm 4,2 \text{ cm}^3$ nas mulheres e $19,6 \pm 4,7 \text{ cm}^3$ nos homens) (84). Na Alemanha, em indivíduos com mais de 16 anos, o volume tiroideu médio no sexo masculino foi de $26,9 \pm 17,0 \text{ cm}^3$ e de $16,5 \pm 12,2 \text{ cm}^3$ no feminino (82).

Em suma, o volume tiroideu da amostra deste estudo assemelha-se ao descrito em Espanha, refletindo provavelmente as parecenças genéticas e ambientais entre as populações (97). Para além de termos volumes marcadamente inferiores aos de populações iodo-deficientes, os volumes tiroideus na nossa população foram ainda inferiores aos de outras populações iodo-suficientes, que são geneticamente mais diversas da nossa. Assim, a hipótese de termos subavaliado o bócio é menos provável, não havendo aparente tradução tiroideia da iodo-carência existente na nossa população.

Estudos preliminares realizados nesta população do MIM do ICBAS entre 2013 e 2016 demonstraram uma concentração urinária de iodo mediana de $82,5 \mu\text{g/L}$ (98), o que significa que há uma iodo-deficiência ligeira nesta população, segundo a classificação da OMS (20). Conforme previamente referido, o bócio é uma manifestação de iodo-deficiência a longo prazo (meses a anos), enquanto que a iodúria reflete a ingestão de iodo nos últimos dias (3). Nesta população não se verifica uma concordância entre a excreção urinária de iodo, que aponta para uma iodo-deficiência ligeira, e o volume tiroideu, nomeadamente a inexistência de bócio, que aponta para a inexistência de iodo-deficiência. De facto, é frequente não haver esta correlação entre o volume tiroideu e a concentração urinária de iodo numa determinada área (83, 99, 100). No entanto, verifica-se esta correlação quando se comparam diferentes áreas geográficas (101).

Relativamente ao inquérito nutricional, apenas 79,6% dos indivíduos consumia produtos lácteos mais de 43% dos dias da semana (3 dias por semana). No entanto, das pessoas que ingeriam laticínios 3 ou menos vezes por semana, 2 pessoas nunca ingeriam. Assim, dentro dos que consumiam estes alimentos, 83,0% ingeriam mais de 43%

dos dias da semana, o que significa que nesta população o consumo de produtos lácteos foi menor do que o que se verificou a nível nacional: mais de 95% de dias de consumo, dentro dos que consumiam produtos lácteos (102). Com os ovos também se verificou uma menor frequência de consumo, comparativamente à frequência nacional: apenas 26,5% dos indivíduos ingeria ovos mais de 43% dos dias da semana contra os 31,5% a nível nacional (102). Relativamente ao peixe/marisco capturados no mar, apenas 16,3% dos indivíduos consumia peixe/marisco capturados no mar mais de 43% dos dias da semana. No entanto, 4 indivíduos inquiridos nunca consumiam estes alimentos e, assim, dentro dos indivíduos que ingeriam estes alimentos habitualmente, apenas 17,8% o fazia mais de 43% dos dias da semana, enquanto que a nível nacional a frequência era de 45,9% (102). Estas diferenças podem ser justificadas pelo facto de esta ser uma população jovem, onde as preferências e as conveniências podem suprimir escolhas alimentares conscientes. Além disso, 44,9% destes alunos não são naturais da Área Metropolitana do Porto, estando, pois, deslocados das suas famílias para frequentar o MIM, sendo estes os primeiros anos de autonomia, incluindo escolha e confeção alimentar.

Não foi encontrada nenhuma relação entre o consumo de sal iodado e o volume tiroideu, assim como também não se verificou nenhuma diferença estatisticamente significativa do volume tiroideu com as diferentes frequências de consumo de produtos lácteos, ovos e peixe ou marisco capturados no mar.

Recordando que estes alimentos são a principal fonte de iodo na dieta (29, 41, 103), seria de se esperar uma iodo deficiência nesta população, que sendo crónica teria o consequente bócio presente. Uma possível explicação para este facto pode ser que nesta população os lacticínios, os ovos e o peixe/marisco pescados no mar não tenham um papel importante na iodo-suficiência, e podem ter outras fontes de iodo que não sejam por nós avaliadas. Para além disso, 34,7% destes indivíduos utilizava sal iodado para cozinhar. O único trabalho nacional sobre o consumo de sal iodado, realizado em crianças de Entre Douro e Vouga, Tâmega e Grande Porto, indica que em apenas 2% dos casos é usado sal iodado em casa para cozinhar (104). Isto pode, de certo modo, compensar a reduzida frequência de ingestão dos alimentos que são a principal fonte de iodo na dieta. Esta utilização de sal iodado cerca de 15 vezes superior ao descrito pode ser justificada pelo facto de estarmos perante uma população particular, em que estes indivíduos, enquanto aluno do MIM, estão desde o 1.º ano do ensino superior conscientes das consequências da iodo-deficiência; de facto, percecionou-se (apesar de não ter sido avaliado) uma sensibilização para o problema da iodo-carência, com muitos dos indivíduos que consomem sal iodado a afirmar que iniciaram o seu consumo após uma aula relativa ao assunto, no 2.º semestre do MIM. No entanto, devido ao intervalo temporal já referido, essa mudança poderia não ser percecionada à data das avaliações ecográficas.

Outra possível explicação para o facto de terem valores tiroideus normais enquanto consomem com relativamente pouca frequência aqueles alimentos que são considerados as principais fontes alimentares de iodo pode ser o já falado *time lag* associado à saída de casa dos pais relativamente recente, também já falada. É de salientar que maioria dos estudantes têm hábitos alimentares potencialmente mais saudáveis até aos 18 anos, ao viverem com a família. Conforme já referido, ao ingressarem no ensino superior, acabam muitas vezes por se deslocar para outra cidade, tornando-se autónomos e responsáveis pela sua alimentação, sendo muito provável ter ocorrido uma abrupta alteração de hábitos alimentares desde a sua entrada no MIM. Teria sido útil realizar o inquérito da alimentação não só aquando da avaliação ecográfica, mas também à entrada na universidade, para se poder comparar os hábitos nutricionais prévios com os do presente. Para além disso, para se perceber se de facto teria havido alguma alteração do volume tiroideu, provavelmente associado a alterações dos hábitos alimentares aquando da frequência do ensino superior, teria sido importante realizar um estudo prospetivo a acompanhar a evolução do volume tiroideu. De facto, esse era o objetivo inicial, estando previstas três avaliações a cada indivíduo ao longo do MIM, que já permitiriam ver alterações no volume. No entanto, esta foi comprometida pela perda de voluntários, constituindo uma limitação neste estudo. Tendo sido inviável realizar-se uma avaliação individual contínua, optou-se por avaliar apenas uma vez cada indivíduo, eliminando-se a segunda medição dos indivíduos a quem se realizou duas avaliações, já não se tendo medido o volume tiroideu a nenhum indivíduo repetido no último ano.

CONCLUSÃO

A temática da iodo-deficiência tem uma grande relevância devido às múltiplas implicações clínicas que pode originar, algumas delas facilmente negligenciadas, mas com um grande impacto nas sociedades, como é exemplo o compromisso cognitivo.

A iodização do sal é uma medida eficaz na correção da iodo-carência, que apesar de muito pouco dispendioso e bastante eficaz, necessita de decisão política a nível governamental.

Há poucos estudos sobre o status de suficiência de iodo em Portugal, seja a curto prazo, como a excreção urinária de iodo, seja a longo prazo, como o volume tiroideu. Enquanto indicador de iodo-deficiência a longo termo, a prevalência de bócio de uma população deve ser mantida sob vigilância. Na população de estudantes do MIM 2013-2019 do ICBAS-UP não foram encontrados indivíduos com bócio e os volumes tiroideus encontram-se abaixo dos valores de países iodo-suficientes, o que indica que nos anos anteriores estes indivíduos terão estado iodo-suficientes.

Para uma avaliação mais precisa da iodo-deficiência através do bócio, seria importante definir os valores de referência do volume tiroideu na população portuguesa em função da idade.

No que concerne aos hábitos alimentares, nomeadamente frequência de consumo de laticínios, ovos e peixe/marisco de origem marinha, não foi encontrada nenhuma relação com o volume tiroideu.

Este é o primeiro estudo onde se determina o volume tiroideu e, consequentemente, a prevalência de bócio numa população jovem, saudável e universitária em Portugal.

Deve-se ter em conta que foi estudado um número relativamente pequeno de indivíduos, que estão consciente dos problemas da iodo-deficiência, enquanto estudantes de medicina. Seria, assim, importante estudar uma amostra maior para se definir os valores normais do volume tiroideu nos indivíduos saudáveis das diferentes idades e regiões de Portugal.

BIBLIOGRAFIA

1. Hall J. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
2. Cavalieri RR. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1997;7(2):177-81.
3. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *The Lancet*. 2008;372(9645):1251-62.
4. Leung A, Pearce EN, Braverman LE. Role of iodine in thyroid physiology. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 2010;5(4):593-602.
5. Mariotti S, Beck-Peccoz P. Physiology of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. South Dartmouth (MA): Endotext, MDTex; 2016.
6. Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD. Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. *Physiological reviews*. 2002;82(2):473-502.
7. Wolmarans DW. Maintaining euthyroidism: fundamentals of thyroid hormone physiology, iodine metabolism and hypothyroidism. *South African Family Practice*. 2017;59(4):11-21.
8. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*. 2014;94(2):355-82.
9. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism*. 2014;25(10):538-45.
10. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *The Medical clinics of North America*. 2012;96(2):257-68.
11. DeMaeyer E, Lowenstein FW, Thilly C. The control of endemic goitre. Geneva: World Health Organization. 1979.
12. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*. 2011;99(1):39-51.
13. Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA, Sabba C, Resta F, Licchelli B, et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2009;9(3):277-94.
14. Mu L, Chengyi Q, Qidong Q, Qingzhen J, Eastman C, Collins J, et al. Endemic goitre in central China caused by excessive iodine intake. *The lancet*. 1987;330(8553):257-9.
15. Zhao J, Wang P, Shang L, Sullivan KM, van der Haar F, Maberly G. Endemic goiter associated with high iodine intake. *American journal of public health*. 2000;90(10):1633-5.
16. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(4):286-95.

17. Carle A, Krejbjerg A, Laurberg P. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2014;28(4):465-79.
18. Knudsen N, Brix TH. Genetic and non-iodine-related factors in the aetiology of nodular goitre. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2014;28(4):495-506.
19. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. Thyroid research. 2015;8(1):8.
20. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. 2007;3:98.
21. Bleichrodt N, Born MP. A meta-analysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: Stanbury JB, editor. The damaged brain of iodine deficiency. New York: Cognizant Communication Corporation; 1994. p. 195-200.
22. Chen Z. New cretins discovered in southern Xinjiang, China. IDD Newsletter. 2007;23(1):18.
23. Katagiri R, Yuan X, Kobayashi S, Sasaki S. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. PloS one. 2017;12(3):e0173722.
24. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. Nature Reviews Endocrinology. 2014;10(3):136.
25. Bürgi H. Iodine excess. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;24(1):107-15.
26. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al. Effect of Iodine Intake on Thyroid Diseases in China. New England Journal of Medicine. 2006;354(26):2783-93.
27. Knust KS, Leung AM. Chapter 11 - Iodine: Basic Nutritional Aspects. In: Collins JF, editor. Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals. Boston: Academic Press; 2017. p. 133-41.
28. Zimmermann MB. Iodine deficiency. Endocrine reviews. 2009;30(4):376-408.
29. Haldimann M, Alt A, Blanc A, Blondeau K. Iodine content of food groups. Journal of Food Composition and Analysis. 2005;18(6):461-71.
30. Park YK, Harland BF, Vanderveen JE, Shank FR, Prosky L. Estimation of dietary iodine intake of Americans in recent years. J Am Diet Assoc. 1981;79(1):17-24.
31. Flachowsky G, Franke K, Meyer U, Leiterer M, Schöne F. Influencing factors on iodine content of cow milk. European Journal of Nutrition. 2014;53(2):351-65.
32. Li M, Waite KV, Ma G, Eastman CJ. Declining iodine content of milk and re-emergence of iodine deficiency in Australia. Medical Journal of Australia. 2006;184(6):307.
33. Pennington JAT. Iodine Concentrations in US Milk: Variation Due to Time, Season, and Region. Journal of Dairy Science. 1990;73(12):3421-7.

34. Zimmermann MB. Symposium on 'Geographical and geological influences on nutrition': Iodine deficiency in industrialised countries. The Proceedings of the Nutrition Society. 2010;69(1):133-43.
35. Julshamn K, Dahl L, Eckhoff K. Determination of iodine in seafood by inductively coupled plasma/mass spectrometry. Journal of AOAC International. 2001;84(6):1976-83.
36. Dahl L, Johansson L, Julshamn K, Meltzer HM. The iodine content of Norwegian foods and diets. Public Health Nutr. 2004;7(4):569-76.
37. Als C, Haldimann M, Bürgi E, Donati F, Gerber H, Zimmerli B. Swiss pilot study of individual seasonal fluctuations of urinary iodine concentration over two years: is age-dependency linked to the major source of dietary iodine? European journal of clinical nutrition. 2003;57:636.
38. Henderson L, Bates C, Farron M, Gregory J, Irving K, Perks J, et al. The National Diet and Nutrition Survey: Adults Aged 19 to 64. Vitamin and Mineral Intake and Urinary Analyses. London: Stationery Office; 2003.
39. Jahreis G, Hausmann W, Kiessling G, Franke K, Leiterer M. Bioavailability of iodine from normal diets rich in dairy products - results of balance studies in women. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2001;109(03):163-7.
40. Charlton K, Probst Y, Kiene G. Dietary Iodine Intake of the Australian Population after Introduction of a Mandatory Iodine Fortification Programme. Nutrients. 2016;8(11):701.
41. Dahl L, Johansson L, Julshamn K, Meltzer HM. The iodine content of Norwegian foods and diets. Public health nutrition. 2004;7(4):569-76.
42. WHO Regional Office for Europe. Scientific update on the iodine content of Portuguese foods. Copenhagen: WHO; 2018.
43. WHO, ICCID, UNICEF. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. Geneva: World Health Organization; 1994.
44. Li M, Eastman CJ. The changing epidemiology of iodine deficiency. Nature Reviews Endocrinology. 2012;8(7):434.
45. WHO. Goitre as a determinant of the prevalence and severity of iodine deficiency disorders in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization. 2014.
46. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. Lancet. 1983(8359):1126-9.
47. Zimmermann MB. Assessing iodine status and monitoring progress of iodized salt programs. The Journal of nutrition. 2004;134(7):1673-7.
48. Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. Nutrition reviews. 2012;70(10):553-70.
49. Zimmermann M, Saad A, Hess S, Torresani T, Chaouki N. Thyroid ultrasound compared with World Health Organization 1960 and 1994 palpation criteria for

determination of goiter prevalence in regions of mild and severe iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology*. 2000;143(6):727-31.

50. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, De Benoist B, Delange F, Braverman LE, 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. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(2):231-7.
51. Hegedus L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Danish medical bulletin*. 1990;37(3):249-63.
52. Kremkau FW, Gooding G. *Diagnostic ultrasound: principles and instruments*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
53. Hegedüs L. Thyroid Ultrasound. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2001;30(2):339-60.
54. Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, Guma A, Soler J. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected. *Clinical endocrinology*. 2000;53(5):629-34.
55. Gutekunst R, Becker W, Hehrmann R, Olbricht T, Pfannenstiel P. *Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1988;113(27):1109-12.
56. Malboosbaf R, Hosseini-panah F, Mojarad M, Jambarsang S, Azizi F. Relationship between goiter and gender: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2013;43(3):539-47.
57. Campbell N, Dary O, Cappuccio FP, Neufeld LM, Harding KB, Zimmermann MB. Collaboration to optimize dietary intakes of salt and iodine: a critical but overlooked public health issue. *Bulletin of the World Health Organization*. 2012;90(1):73-4.
58. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocrine reviews*. 2009;30(4):376-408.
59. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Pinchera A, Leoli F, Rago T, Bartolomei AM, et al. Effect of Iodized Salt on Thyroid Volume of Children Living in an Area Previously Characterized by Moderate Iodine Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(4):1136-9.
60. Zimmermann MB, Hess SY, Adou P, Toresanni T, Wegmuller R, Hurrell RF. Thyroid size and goiter prevalence after introduction of iodized salt: a 5-y prospective study in schoolchildren in Cote d'Ivoire. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(3):663-7.
61. Delange F. Risks and benefits of iodine supplementation. *The Lancet*. 1998;351(9107):923-4.
62. Fiore E, Tonacchera M, Vitti P. Influence of iodization programmes on the epidemiology of nodular goitre. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2014;28(4):577-88.
63. WHO, UNICEF, ICCIDD. Global prevalence of iodine deficiency disorders. Micronutrient Deficiency information system project (MDIS working paper No 1) World Health Organization 1993.

64. Andersson M, Takkouche B, Egli I, Allen HE, Benoist Bd. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005;83:518-25.
65. De Benoist B, McLean E, Andersson M, Rogers L. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003. *Food and nutrition bulletin*. 2008;29(3):195-202.
66. Zimmermann MB, Andersson M. Prevalence of iodine deficiency in Europe in 2010. *Annales d'endocrinologie*. 2011;72(2):164-6.
67. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *The Journal of nutrition*. 2012;142(4):744-50.
68. Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, et al. Iodine intake in Portuguese pregnant women: results of a countrywide study. *European journal of endocrinology*. 2010;163(4):631-5.
69. Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, et al. Aporte do iodo nas Crianças das Escolas em Portugal. *Acta medica portuguesa*. 2012;25(1):29-36.
70. Santos J, Freitas M, Fonseca C, Castilho P, Carreira I, Rombeau J, et al. Iodine deficiency a persisting problem: assessment of iodine nutrition and evaluation of thyroid nodular pathology in Portugal. *Journal of endocrinological investigation*. 2017;40(2):185-91.
71. Limbert E, Prazeres S, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, Abreu FS, et al. Aporte do iodo nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2012;7(2):2-7.
72. De Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H. Iodine status worldwide: WHO global database on iodine deficiency. Geneva: World Health Organization. 2004.
73. Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2001;11(5):437-47.
74. Dias JL, Carvalho FD. Endemia de bócio no Concelho de Oleiros e terras limítrofes do Distrito de Castelo Branco. *Relatório da Delegação de Saúde de Castelo Branco*. 1968.
75. Mendes H, Zagalo-Cardoso J. Estudo epidemiológico de prevalência do bócio endêmico em Oleiros. *Acta medica portuguesa*. 2002;15(2):101-11.
76. Zagalo-Cardoso J, Infante R, Mendes H. Bócio endêmico: desenvolvimento somático e desempenho escolar. *Revista Portuguesa de Pedagogia*. 2007;41(1):211-35.
77. Lopes O, Sobrinho L, Botelho L, Oliveira P, Gonçalves M, Antunes M. Bócio endêmico no Sul de Portugal. *Jornal da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa*. 1983;4:203-8.
78. Costeira MJ, Oliveira P, Ares S, de Escobar GM, Palha JA. Iodine status of pregnant women and their progeny in the Minho Region of Portugal. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(2):157-63.

79. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 1981;106(41):1338-40.
80. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition*. 1989;5(5):303-13.
81. Wesche MF, Wiersinga WM, Smits NJ. Lean body mass as a determinant of thyroid size. *Clinical endocrinology*. 1998;48(6):701-6.
82. Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, Stubbe P, Friedrich HJ, Wood WG, et al. Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta endocrinologica*. 1986;112(4):494-501.
83. Nygaard B, Gideon P, Dige-Petersen H, Jespersen N, Sølling K, Veje A. Thyroid volume and morphology and urinary iodine excretion in a Danish municipality. *European Journal of Endocrinology*. 1993;129(6):505-10.
84. Hegedus L, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Holm B, Schnohr P, et al. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1983;56(2):260-3.
85. Olbricht T, Schmitka T, Mellinghoff U, Benker G, Reinwein D. Sonographic determination of thyroid volume in subjects with healthy thyroids. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 1983;108(36):1355-8.
86. Barrère X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, et al. Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU. VI. MAX cohort. *Clinical endocrinology*. 2000;52(3):273-8.
87. Hintze G, Windeler J, Baumert J, Stein H, Köbberling J. Thyroid volume and goitre prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationships to laboratory indices. *European Journal of Endocrinology*. 1991;124(1):12-8.
88. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clinical endocrinology*. 2000;53(4):479-85.
89. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clinical endocrinology*. 1987;26(3):273-80.
90. Szybinski Z, Trofimiuk-Muldner M, Buziak-Bereza M, Walczycka L, Hubalewska-Dydejczyk A. Reference values for thyroid volume established by ultrasound in Polish schoolchildren. *Endokrynologia Polska*. 2012;63(2):104-9.
91. Zhou J, Huang X, Zhu W, Qin G. [Study on the upper limit and its revision method of normal thyroid volume of children of 8-10 years-old in Zhejiang Province]. *Wei sheng yan jiu = Journal of hygiene research*. 2007;36(4):517-9.
92. Azizi F, Delshad H, Mehrabi Y. Thyroid volumes in schoolchildren of Tehran: comparison with European schoolchildren. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(10):756-62.

93. Maravall FJ, Gomez-Arnaiz N, Guma A, Abos R, Soler J, Gomez JM. Reference values of thyroid volume in a healthy, non-iodine-deficient Spanish population. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2004;36(9):645-9.
94. Ivanac G, Rozman B, Skreb F, Brkljacic B, Pavic L. Ultrasonographic measurement of the thyroid volume. *Collegium antropologicum*. 2004;28(1):287-91.
95. Aydinler Ö, Karakoç Aydinler E, Akpınar İ, Turan S, Bereket A. Normative Data of Thyroid Volume-Ultrasonographic Evaluation of 422 Subjects Aged 0-55 Years. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(2):98-101.
96. NCD Risk Factor Collaboration. A century of trends in adult human height. *Elife*. 2016;5.
97. Seldin MF, Shigeta R, Villoslada P, Selmi C, Tuomilehto J, Silva G, et al. European Population Substructure: Clustering of Northern and Southern Populations. *PLOS Genetics*. 2006;2(9):e143.
98. Lagarto A, Moura AR, Carvalho AC, Bordalo AA. Avaliação longitudinal da iodo-suficiência numa população de estudantes universitários da UP (ICBAS). *Revista Científica XXIX Jornadas de Terapêutica*. 2017:113-7.
99. Buchinger W, Lorenz-Wawschinek O, Semlitsch G, Langsteger W, Binter G, Bonelli RM, et al. Thyrotropin and thyroglobulin as an index of optimal iodine intake: correlation with iodine excretion of 39,913 euthyroid patients. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1997;7(4):593-7.
100. Carvalho AC, Machado A, Embalo AR, Bordalo AA. Endemic goiter and iodine deficiency status among Guinea-Bissau school-age children. *European journal of clinical nutrition*. 2018;72(11):1576-82.
101. Delange F, Burgi H. Iodine deficiency disorders in Europe. *Bulletin of the World Health Organization*. 1989;67(3):317-25.
102. Lopes C, Torres D, Oliveira A. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física (IAN-AF 2015-2016). Relatório de resultados. Porto: Univeridade do Porto, 2017.
103. Walther B, Wechsler D, Schlegel P, Haldimann M. Iodine in Swiss milk depending on production (conventional versus organic) and on processing (raw versus UHT) and the contribution of milk to the human iodine supply. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;46:138-43.
104. Costa Leite J, Keating E, Pestana D, Cruz Fernandes V, Maia ML, Norberto S, et al. Iodine Status and Iodised Salt Consumption in Portuguese School-Aged Children: The logeneration Study. *Nutrients*. 2017;9(5):458.

ANEXOS

Anexo 1 - Aprovação da Comissão de Ética

Exma. Senhora
Alexandra Felícia Santos Lagarto

v. referência	v. comunicação	n. referência	data
		SD/HCC/09	2019-03-07
assunto	2019/CE/P005(289/CETI)		



Exma. Senhora,

Informa-se que o projeto com o título "Volume tiroideu e bócio numa população de estudantes universitários da UP (ICBAS)", com a referência 2019/CE/P005(289/CETI), submetido à Comissão de Ética conjunta CHUP/ICBAS, foi apreciado em reunião plenária de 27 de fevereiro de 2019, tendo obtido parecer favorável nessa data.

Com os melhores cumprimentos,

O DIRETOR

(Prof. Doutor Henrique Cyrne Carvalho)

LCO

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA, 228, 4050-313 PORTO, PORTUGAL
TELÉFONE: +351 220 428 000
FAX: +351 220 428 090
www.icas.up.pt

Anexo 2 - Inquérito

Data da avaliação:

Dados Demográficos

Identificação (código):

Ano de nascimento:

Sexo: ☐ masculino ☐ feminino

Habita com a família no período letivo ☐ sim ☐ não

Dados Antropométricos e Clínicos

Peso (kg) _____	Altura (cm) _____
Uso de levotiroxina, tiamazol ou propiltiouracilo?	
Uso de medicamentos ou produtos com iodo (amiodarona, xaropes para a tosse, iodopovidona, suplementos vitamínicos)?	
Notas (por exemplo, antecedentes de patologia da tiroide)	

Dados Ecográficos

Lobo esquerdo (cm ²)	Lobo direito (cm ²)	Volume estimado (cm ³)	Nódulos

Inquérito Nutricional

Usa sal iodado para cozinhar?	
Frequência do consumo de produtos lácteos (equivalente a 1 chávena de leite)	
Mais de 2 vezes por dia	
4 a 7 vezes por semana	
1 a 3 vezes por semana	
Menos de 4 vezes por mês	
Nunca	
Frequência do consumo de ovos (equivalente a um ovo)	
Mais de 2 vezes por dia	
4 a 7 vezes por semana	
1 a 3 vezes por semana	
Menos de 4 vezes por mês	
Nunca	
Frequência do consumo de peixe/marisco capturado no mar, tal como sardinha, cavala, pescada, faneca, solha, bacalhau, carapau... (equivalente a uma porção de cerca de 200g)	
Mais de 2 vezes por dia	
4 a 7 vezes por semana	
1 a 3 vezes por semana	
Menos de 4 vezes por mês	
Nunca	