

Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde



**Caracterização da população hospitalar com
Bócio Multinodular, na área de influência
do Hospital de Sousa Martins, na Guarda**

Marta Sofia Fernandes Antunes dos Santos Guedes

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Medicina

Covilhã, Junho 2010



Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde



**Caracterização da população hospitalar com
Bócio Multinodular, na área de influência
do Hospital de Sousa Martins, na Guarda**

Por

Marta Sofia Fernandes Antunes dos Santos Guedes

Orientada por

Dr. João José Santiago Alves Correia

Co-orientada por

Dr. José Manuel Martins Valbom

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Medicina

Covilhã, Junho 2010

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários
à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob a orientação
do Sr. Dr. João José Santiago Alves Correia, Professor Convidado da Faculdade
de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e Chefe de Serviço de
Medicina Interna, no Hospital de Sousa Martins, na Guarda, e do Sr. Dr. José
Manuel Martins Valbom, Professor Convidado da Faculdade de Ciências
da Saúde da Universidade da Beira Interior, Chefe de Serviço de Saúde
Pública e Autoridade de Saúde no Concelho da Guarda

DECLARAÇÕES – VOU LEVAR O ORIGINAL

Declaro que esta dissertação é o resultado da minha investigação pessoal e independente, o seu conteúdo é original e todas as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no texto e na bibliografia.

Declaro que a obtenção dos dados em estudo foi realizada após aprovação do Magnífico Reitor da Universidade da Beira Interior.

Declaro ainda que esta dissertação não foi aceite em nenhuma outra instituição para qualquer grau, nem está a ser apresentada para obtenção de nenhum outro grau para além daquele a que diz respeito.

O candidato,

Covilhã, Junho de 2010

Declaro que, tanto quanto me foi possível verificar esta dissertação é o resultado da investigação pessoal e independente do candidato.

O orientador,

Covilhã, Junho de 2010

O co-orientador,

Covilhã, Junho de 2010

PENSAMENTO

“La chance ne sourit qu'aux esprits bien préparés.”

Louis Pasteur

“Ils ne savent pas que c'était impossible,

alors ils l'ont fait.”

Mark Twain

DEDICATÓRIA

Aos meus Pais e Irmão

Ao meu Avô

Ao Eduardo

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi em muito possível graças a alguns acaso, à muito boa vontade e incentivo das pessoas abaixo citadas:

Ao Sr. Dr. João Correia por me cativar para a Medicina Interna; pela troca de ideias e partilha de saber.

Ao Sr. Dr. José Valbom pelas sugestões e críticas, bem como pela disponibilidade, acolhimento e entusiasmo.

Aos doentes pela colaboração e tempo disponibilizado na entrevista.

À Unidade de Saúde Local da Guarda que autorizou as colheitas de água pelos Técnicos de Saúde Ambiental para análise da água em iodo.

À Sra. Eng^a Manuela Estêvão pelas sugestões e por organizar as colheitas de água. Aos Técnicos de Saúde Ambiental da Unidade de Saúde Local da Guarda que efectuaram essa mesma recolha.

À Sra. Prof. Dra. Albertina Marques pela amizade e apoio. Agradeço também a disponibilidade e empenho na realização dessa mesma análise, bem como ao Sr. Dr. Frederico Gonçalves.

Ao Sr. Dr. José Eduardo Santos por permitir o uso de reagentes necessários à realização da análise do teor em iodo.

À Rita, Catarina, Ana Isabel, Patrícia, João Pedro, Joana e ao Sr. Dr. João Calhau pela colaboração.

À Sra. D.^a Odete e ao Sr. Filipe, à Sra. D.^a Célia e à Sra D.^a Vera pela prontidão e simpatia com que, respectivamente, sempre disponibilizaram todos os processos do arquivo, agendaram a marcação das análises efectuadas pelos doentes e facilitaram as entrevistas dos mesmos.

À Sra. Dra. Rosa Saraiva pelo auxílio na obtenção de várias referências bibliográficas fundamentais à elaboração do presente trabalho.

Ao Sr. Dr. Diogo pela paciência exponencial com que me ajudou no tratamento estatístico de dados, à medida que o prazo final se aproximava.

À Nova Forma pela qualidade dos serviços e atenção dispensada.

Aos meus Pais, Irmão e Avós que sempre me apoiaram na perseguição deste Sonho.

Ao Eduardo, o meu porto de abrigo, a minha Pessoa na multidão.

RESUMO

Introdução: O Bócio Multinodular é uma endocrinopatia comum com prevalências de 3-7%, podendo atingir os 50% da população, quando a base dos estudos é a ecografia. Factores genéticos e ambientais influenciam o desenvolvimento desta patologia. O iodo é o factor ambiental major. Daí a importância dos hábitos dietéticos e da área de residência. Diversos estudos revelam uma associação entre o Bócio Multinodular endocrinopatias e/ou patologias imunológicas. O seguimento e terapêutica não são consensuais.

Objectivo: Caracterizar a população hospitalar com Bócio Multinodular, na área de influência do Hospital de Sousa Martins, na Guarda.

Métodos: Estudo observacional, descritivo, com uma componente analítica que apresenta três partes: 1) aplicação de um inquérito e análise de processos clínicos; 2) análise de iodo na água em seis localidades do distrito da Guarda e 3) exemplo de uma dieta alimentar diária, segundo o teor em iodo dos alimentos e da água. A análise estatística foi feita com o SPSS Statistics 17.0® para Windows®.

Resultados: Observaram-se 104 doentes (101 do sexo feminino) com uma média etária de 50,3 anos. 60% foram referenciados pelo médico de família, 40,4% apresentavam sintoma(s) compressivo(s) à data do diagnóstico. 56,7% estavam em eutiroidismo, 31,7% com uma das formas de hipertiroidismo e 11,5% com uma das formas de hipotiroidismo. 52% dos doentes apresentava auto-imunidade positiva. A cintigrafia da tiróide foi pedida em 53%; dos 16 doentes com nódulos quentes e frios, 12 realizaram adicionalmente punção aspirativa de agulha fina. Dos doentes eutiroideos 64,4% tomaram/tomam levotiroxina. Um doente realizou tratamento com Iodo 131. A patologia mais frequentemente associada ao Bócio Multinodular foi a Diabetes Mellitus 2 (19,2%). A análise de iodo na água revelou que a Guarda tinha a concentração média mais baixa $43 \pm 13 \mu\text{g/L}$ e Celorico da Beira a mais alta $131 \pm 92 \mu\text{g/L}$, no período de 09/02/2010 a 27/04/2010. Apenas com uma dieta diária de peixe rico em iodo, o valor mínimo diário de iodo ($150 \mu\text{g}$, Organização Mundial de Saúde) deste, é atingido. Para este mínimo ser atingido com os restantes peixes e carne, o teor de iodo na água é fundamental.

Discussão e Conclusão: É necessário reavaliar os exames complementares de diagnóstico e o tratamento. Deve-se reforçar o papel dos factores de risco/protectores e hábitos dietéticos. Deve-se ponderar o rastreio de algumas patologias auto-imunes. É indispensável classificar a região relativamente ao teor de iodo, com base na excreção urinária média. A iodização tem uma excelente relação custo-benefício e custo-efectividade, nas zonas com défice em iodo.

Palavras-chave: Bócio Multinodular, distrito da Guarda, cintigrafia da tiróide, Iodo 131, auto-imunidade, teor de iodo na água.

ABSTRACT

Introduction: Multinodular Goiter is a common endocrinopathy with prevalence between 3-7%, which can be as high as 50%, in ecographical studies. Genetic and environmental factors influence this pathology development. Iodine is a major environmental factor. This is why food habits and residence area are important. Several studies show an association between Multinodular Goiter and endocrinopathies and/or immunologic pathologies. The follow-up and treatment aren't consensual.

Objective: To characterize the hospital population with Multinodular Goiter, in the influence area of Sousa Martins' Hospital, in Guarda.

Methods: Observational, descriptive study, with an analytical component, divided in three parts: 1) an inquiry application and clinical processes analysis; 2) iodine analysis in the water of six localities of Guarda district; 3) an example of journal diet, according to food and waters' iodine content. Statistical analysis was done with SPSS Statistics 17.0® for Windows®.

Results: 104 patients were observed (101 of the feminine sex), with an average of 50,3 years old. 60% were referenced by the family doctor, 40,1% had at least one compressive symptom at the diagnosis. 56,7% were in euthyroidism, 31,7% in one of hyperthyroidism forms and 11,5% in one of hypothyroidism forms. 52% of the patients had a positive analysis for auto-immunity. Thyroid scintigraphy was asked to 53% of the patients; 12 of 16 patients with hot and cold nodules also made a fine needle aspiration biopsy. 64, 4% of patients in euthyroidism took levothyroxine. One patient was treated with radioiodine. Diabetes Mellitus was the most frequent pathology (19,2%) associated with multinodular goiter. Iodine analysis in water revealed that Guarda has the lowest average concentration $43\pm 13\mu\text{g/L}$ and Celorico da Beira the highest $131\pm 92\mu\text{g/L}$, from 9/02/2010 to 27/04/2010. With only journal diet of rich iodine fish, the minimum iodine journal iodine (150 μg , World Health Organization) is achieved. With other fish and meet, the iodine value in water is fundamental to that achievement.

Discussion and Conclusion: It is necessary to reevaluate the complementary diagnostic exams asked. One should reinforce the importance of risk and protection factors and food habits. One should think of some auto-immune diseases screening. It is indispensable to classify this region concerning iodine's content, through medium urinary excretion. Iodization, in areas with low iodine, has an excellent cost-benefit and cost-effectivity ratio.

Keywords: Multinodular Goiter, Guarda district, thyroids' scintigraphy, radioiodine, auto-immunity, waters content in iodine.

ÍNDICE

| | |
|---|------|
| Declarações | ii |
| Pensamento | iii |
| Dedicatória | iv |
| Agradecimentos | v |
| Resumo | vii |
| Abstract | viii |
| Índice de Gráficos | xii |
| Índice de Tabelas | xii |
| Índice de Figuras | xiv |
| Abreviaturas | xv |
| Glossário | xvi |
| | |
| 1.Introdução | 1 |
| 2.Materiais e Métodos | 5 |
| 2.1.Tipo de Estudo | 5 |
| 2.2. Secção I: Inquérito | 5 |
| 2.2.1. População em Estudo | 5 |
| 2.2.2.Método de recolha | 6 |
| 2.2.3.Inquérito | 6 |
| 2.2.4.Questões éticas | 10 |
| 2.3.Secção II: Análise de iodo na água | 10 |
| 2.4.Secção III: Exemplo de uma dieta alimentar diária | 12 |
| 2.5.Análise Estatística de dados | 12 |

| | |
|--|----|
| 3.Resultados | 13 |
| 3.1. Secção I: Inquérito | 13 |
| 3.1.1. Referenciação do BMN | 13 |
| 3.1.2. Apresentação do BMN | 13 |
| 3.1.3. Exames Complementares de Diagnóstico | 14 |
| 3.1.3.1. Ecografia da Tiróide | 14 |
| 3.1.3.2. Análises Clínicas | 15 |
| 3.1.3.3. Técnicas Histopatológicas | 17 |
| 3.1.3.4. Técnicas Radioisotópicas | 18 |
| 3.1.4. Tratamento | 18 |
| 3.1.4.1. Médico | 18 |
| 3.1.4.2. Cirúrgico | 20 |
| 3.1.5. Factores de Risco | 22 |
| 3.1.5.1. Idade | 23 |
| 3.1.5.2. Raça | 24 |
| 3.1.5.3. Sexo | 25 |
| 3.1.5.4. IMC | 25 |
| 3.1.5.5. Gravidez | 25 |
| 3.1.5.6. Consumo tabágico | 25 |
| 3.1.5.7. Exposição à radiação | 26 |
| 3.1.5.8. História familiar de doença tiroideia | 26 |
| 3.1.6. Factores Protectores | 27 |
| 3.1.6.1. Uso de contraceptivos hormonais | 27 |

| | |
|--|----|
| 3.1.6.2. Consumo de álcool | 27 |
| 3.1.7. Endocrinopatias e patologias imunológicas | 27 |
| 3.1.8. Hábitos dietéticos | 29 |
| 3.1.8.1. Água | 29 |
| 3.1.8.2. Sal | 30 |
| 3.1.8.3. Alimentos | 30 |
| 3.1.9. Habitação | 30 |
| 3.2. Secção II: Análise de iodo na água | 31 |
| 3.2.1. Água da Rede | 31 |
| 3.2.2. Água Engarrafada | 32 |
| 3.3. Secção III: Exemplo de uma dieta alimentar diária | 33 |
| 4. Discussão | 36 |
| 5. Limitações do Estudo | 67 |
| 6. Síntese | 69 |
| 7. Sugestões para estudos futuros | 70 |
| 8. Referências Bibliográficas | 71 |
| 9. Anexos | 80 |
| Anexo 1: Inquérito | 80 |
| Anexo 2: Abastecimentos de água em função da localidade e do número de doentes | 85 |
| Anexo 3: Autorização da ULS-Guarda | 86 |
| Anexo 4: Protocolo de Colaboração com o Departamento de Química da Universidade da Beira Interior | 87 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1. Motivos de Consulta de Medicina Interna | 13 |
| Gráfico 2. Modo de apresentação do BMN | 14 |
| Gráfico 3. Quantidade de sinais ou sintomas apresentados por doente | 14 |
| Gráfico 4. Avaliação da função tiroideia | 15 |
| Gráfico 5. Tipos de consumo de água | 30 |
| Gráfico 6. Concentração média de iodo ($\mu\text{g/L}$) na água da rede, segundo o local de colheita | 32 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Resultados das análises clínicas | 15 |
| Tabela 2. Doentes com sintoma(s) compressivo(s) e função tiroideia | 16 |
| Tabela 3. Função e auto-imunidade tiroideias | 16 |
| Tabela 4. Resultados do exame cintigráfico | 18 |
| Tabela 5. Tipos de tratamento médico | 19 |
| Tabela 6. Tipos de tratamento cirúrgico ou equivalente | 21 |
| Tabela 7. Modo de apresentação do BMN e tipo de tratamento cirúrgico efectuado.. | 21 |
| Tabela 8. Factores protectores e de risco no aparecimento de BMN | 22 |

| | |
|--|----|
| Tabela 9. Factores protectores e de risco no aparecimento do BMN e auto-imunidade tiroideia | 23 |
| Tabela 10. Idade e função tiroideia | 24 |
| Tabela 11. Idade e auto-imunidade tiroideia | 24 |
| Tabela 12. Grau de parentesco e patologia apresentada nos familiares dos doentes... | 26 |
| Tabela 13. Idade e uso de contraceptivos hormonais | 27 |
| Tabela 14. Endocrinopatias e patologias imunológicas em doentes com BMN | 28 |
| Tabela 15. Relação entre endocrinopatias e patologias imunológicas e função tiroideia | 28 |
| Tabela 16. Relação entre factores protectores e de risco de aparecimento de BMN e patologia auto-imune | 29 |
| Tabela 17. Correspondência entre abastecimento, local de colheita da água e respectivos doentes | 31 |
| Tabela 18. Concentração média de iodo ($\mu\text{g/L}$) na água da rede, segundo o local de colheita | 31 |
| Tabela 19. Concentração do teor de iodo na água engarrafa ($\mu\text{g/L}$) | 32 |
| Tabela 20. Teor de iodo na água ($\mu\text{g}/100\text{g}$)..... | 33 |
| Tabela 21. Base de uma dieta alimentar e opções de combinação..... | 34 |
| Tabela 22. Combinações da quantidade diária teórica de iodo ingerida..... | 35 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Hipótese para a transformação nodular da tiróide | 1 |
| Figura 2. Localização das regiões de colheita das amostras | 10 |
| Figura 3. Diversas situações clínicas e ECD pedidos | 17 |
| Figura 4. Diversas situações clínicas e o tipo de tratamento efectuado | 20 |

ABREVIATURAS

µg – Micrograma

g – Grama

1.º - Primeiro

HSM – Hospital de Sousa Martins

¹³¹I – Iodo 131

IMC – Índice de Massa Corporal

2.º - Segundo

mL – Mililitros

Anti-TGO – Anticorpos Anti-tiroglobulina

PAAF – Punção Aspirativa com Agulha Fina

Anti-TPO – Anticorpos Anti-tiroperoxidase

Qui² - Qui-quadrado

AR – Artrite Reumatóide

T₃L - Triiodotironina Livre

BMN – Bócio Multinodular

T₄L – Tiroxina Livre

BMNNT – Bócio Multinodular Não Tóxico

TSH - Hormona Estimuladora da Tiróide

BMNT – Bócio Multinodular Tóxico

TSHr – Receptores da Hormona Estimuladora da Tiróide

Cm - Centímetro

ULS – Unidade de Saúde Local

CO – Contraceptivos Orais

UMA – Unidade Maços Ano

DM - Diabetes Mellitus

ECD – Exames Complementares de Diagnóstico

GLOSSÁRIO

“Clusters” Familiares: Membros de uma família com a mesma patologia.

Bócio Difuso: Aumento homogêneo da glândula tiroideia; classifica-se em bócio simples/esporádico e em endêmico.

Bócio Endêmico: Devido ao déficit de iodo; considera-se uma zona endêmica quando atinge mais de 10% da população ou quando mais de 5% das crianças dos 6-12 anos possuem bócio.

Bócio Eutiroideu: Aumento das dimensões da tiróide de modo difuso ou nodular, sem evidência clínica ou laboratorial de disfunção tiroideia ou de processos inflamatórios.

Bócio Familiar: Com padrão autossômico dominante, indicativo de, principalmente, defeitos genéticos.

Bócio Multinodular Tóxico: Com nódulos hiperfuncionantes ou quentes.

Bócio Multinodular Não Tóxico: Com nódulos hipofuncionantes ou frios.

Bócio Nodular: Crescimento desordenado dos folículos tiroideus, frequentemente combinado com o aumento de fibrose, que pode resultar no aparecimento de um ou mais nódulos (bócio multinodular); o bócio multinodular divide-se em tóxico e não tóxico.

Bócio simples ou esporádico: Aumento benigno, difuso ou nodular, da glândula tiroideia por causa desconhecida, numa área não endêmica de bócio.

Bócio: Qualquer aumento de volume da glândula tiroideia; morfológicamente, pode ser classificado em difuso ou nodular; funcionalmente, caracteriza-se por eutiroidismo ou hipotiroidismo ou ainda por hipertiroidismo.

Goitrigéneos: Substâncias que competem com a captação do ião iodeto pelas células foliculares da tiróide e sua organificação, inibindo-as.

Hipertiroidismo Subclínico: Diminuição do valor sanguíneo da hormona estimuladora da tiróide para níveis infra-normais, com concentrações de hormonas tiroideias sanguíneas (triodotironina e tiroxina) dentro dos valores considerados normais.

Hipertiroidismo: Resulta da síntese excessiva de hormonas tiroideias pela glândula tiroideia.

Hipotiroidismo Subclínico: Aumento do valor sanguíneo da hormona estimuladora da tiróide para níveis supra-normais, com concentrações de hormonas tiroideias sanguíneas dentro dos valores normais.

Hipotiroidismo: Diminuição da síntese e secreção das hormonas tiroideias pela glândula tiroideia. Excepcionalmente, pode resultar da resistência à acção das hormonas da tiróide.

Índice de Massa Corporal: Indica se um indivíduo se encontra desnutrido, com o peso normal, com excesso de peso ou com obesidade de primeiro, segundo ou terceiro grau. Resulta da divisão entre o peso sobre a altura ao quadrado. É expresso em kg/m^2 .

Iodo 131: Tem como objectivo eliminar o tecido tiroideu hiperfuncionante, levando à cura do hipertiroidismo.

Nódulo hiperfuncionante ou quente: Evidência clínica e laboratorial de hipertiroidismo em associação com a palpação de um nódulo que capta contraste (tecnésio), durante a realização da cintigrafia.

Nódulo hipofuncionante ou frio: Evidência clínica e laboratorial de eutiroidismo em associação com a palpação de um nódulo que não capta contraste (tecnésio), durante a realização da cintigrafia.

Tiroidectomia: Excisão total, subtotal ou parcial da tiróide.

1. INTRODUÇÃO

O Bócio Multinodular (BMN) refere-se a um aumento da glândula tiroideia, com deformação da estrutura parenquimatosa pela presença de nódulos. Estes variam no tamanho, morfologia e função. Com o tempo, muitos BMN crescem e desenvolvem um hipertiroidismo subclínico, apresentando-se como Bócio Multinodular Tóxico (BMNT) (1) (Figura 1).

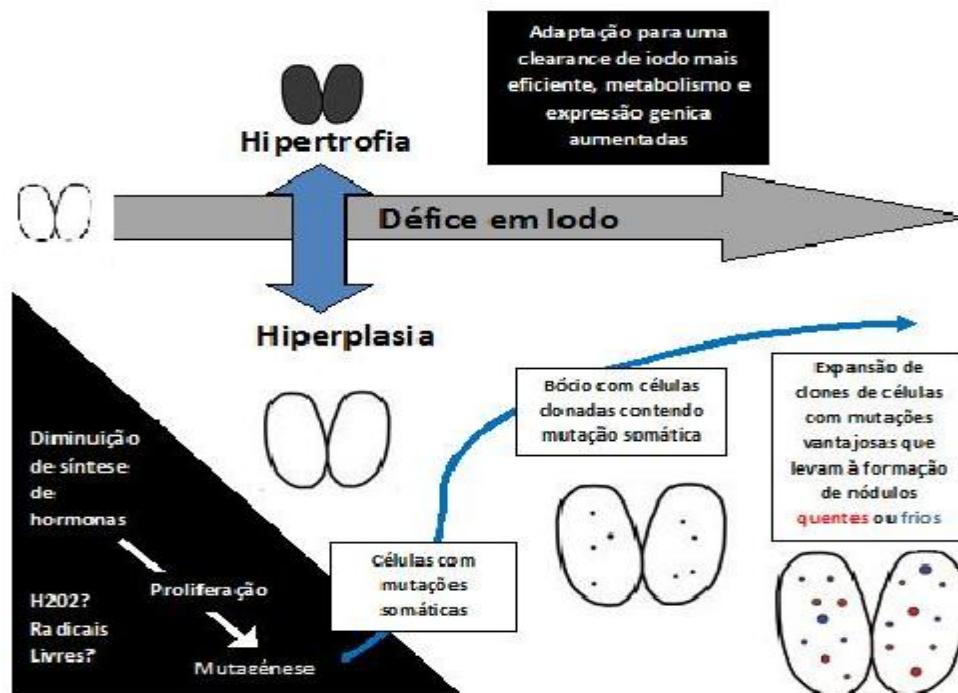


Figura 1. Hipótese para transformação nodular da tireóide. O ponto de partida é a hiperplasia induzida por um estímulo goitrigénio (exemplo: défice em iodo). O défice em iodo aumenta directamente a mutagenese (havendo produção de H_2O_2 e radicais livres) ou indirectamente (através de mitoses). Por consequência, a hiperplasia forma clones. Alguns deles contêm mutações somáticas do receptor da hormona estimuladora da tireóide (TSHr) levando à formação de nódulos quentes (pontos vermelhos) ou se contêm mutações que conduzem a anaplasia e originam nódulos frios (pontos azuis). Adaptado de Krohn K et al, Endocr Rev; 2005.

É comumente aceite que a base para o desenvolvimento de estruturas nodulares é um estímulo precoce, que causa um aumento das estruturas da tireóide. Todavia, as manifestações clínicas de BMN podem apenas aparecer após um longo período. (1)

O BMN é uma patologia frequente e geralmente benigna, estudos epidemiológicos sugerem uma prevalência, na América do Norte, de aproximadamente 3 a 7% com base na palpação de nódulos. (2,3) Baseando-se na detecção ecográfica de nódulos, verifica-se uma prevalência entre 19-67% na população geral. (2,4) Em 20 a 48% dos doentes com um único nódulo palpável, encontram-se ecograficamente nódulos adicionais. (2)

Em regiões com défice de iodo a prevalência de BMN pode atingir os 50%, (5) tornando-se endémica, enquanto que, em áreas sem esse défice, é de cerca de 4%. (3)

Embora não sendo consensual, há factores de risco para o desenvolvimento de BMN: o sexo feminino, (1-4,6-8) o Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, (9,10) o consumo tabágico, (1,6,9,11-15) a história familiar de doença tiroideia, (1,3,16-20) a idade, (1,2,9,21,22) a exposição à radiação, (1,2) a raça (9) e a gravidez. (2,3,6,7,9)

O défice em iodo é unanimemente considerado o factor ambiental “major”. (1,2,6,19,20)

O uso de contraceptivos orais, assim como, o consumo de álcool são considerados protectores no aparecimento/diminuição do BMN. (6,9,13,23)

Há também grande interesse na possível relação entre patologia tiroideia e imunológica e restantes endocrinopatias, destacando-se Diabetes Mellitus (DM) 1 e 2; (24-31) artrite reumatóide (AR); (24,32-37) síndrome de Sjögren (SS); (24,38-40) vitíligo (24,35) e outras. (24,34 35-36,39-43)

Há estudos que revelam a importância dos hábitos dietéticos (a não ingestão de sal iodado, o consumo de substâncias goitrogêneas (6,9) e o baixo teor da água em iodo) no desenvolvimento e/ou agravamento da patologia nos grupos de maior vulnerabilidade, e, por isso salientam a necessidade de se implementarem programas de suplementação de iodo, (44-51) enquanto acção de prevenção.

Actualmente, há ainda controvérsia no que respeita ao melhor seguimento e terapêutica do BMN com/sem disfunção hormonal associada, sintomático/assintomático. (2-4,52-58)

Neste contexto, a importância deste estudo, em termos de saúde pública, incide no facto de o BMN ser parcialmente prevenível, podendo, por essa via, melhorar-se a qualidade de vida da população do distrito da Guarda e diminuir os custos socioeconómicos subsequentes à evolução desta patologia. (59) Clinicamente, a sua relevância advém: a) da prevenção dos nódulos tiroideus e da sintomatologia que pode estar associada ao BMN (hipotiroidismo, hipertiroidismo, dor e compressão de estruturas adjacentes); (1-3) b) do risco de se tratar de uma lesão maligna; (2,4) c) da prevenção da cirurgia e seus riscos (2) e d) da própria gestão do doente com esta patologia.

Objectivos do estudo

Os principais objectivos deste estudo são conhecer:

1. A prevalência do modo de referenciação, por parte dos profissionais de saúde, e de apresentação do BMN.
2. As situações em que são pedidos exames complementares de diagnóstico (ECD) e análise dos respectivos resultados.
3. O tratamento instituído e em que situações.
4. A prevalência dos principais factores de risco associados ao desenvolvimento de BMN e possíveis correlações entre estes e auto-imunidade tiroideia.
5. A prevalência de doentes com BMN e, concomitantemente, com outra patologia endócrina e/ou imunológica, tentando estabelecer correlações.
6. A influência de área de residência e hábitos dietéticos para o desenvolvimento e seguimento do BMN.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Tipo de Estudo

Este estudo, de carácter observacional, descritivo com uma componente analítica, caracteriza uma amostra aleatória da população hospitalar com BMN na área de influência do Hospital de Sousa Martins (HSM).

O estudo apresenta três componentes, sendo que a 1ª secção diz respeito à formulação e aplicação do inquérito (anexo 1), a 2ª secção é sobre a análise de água em iodo em algumas localidades do distrito da Guarda e a 3ª consiste num exemplo de uma dieta alimentar diária, de um habitante do distrito da Guarda, analisando-se o teor dos alimentos e da água em iodo.

2.2. Secção I: Inquérito

2.2.1. População em Estudo

Foram incluídos neste estudo, de modo aleatório, os doentes que, com mais de 18 anos de idade, recorreram à Consulta Externa de Medicina Interna do HSM, na Guarda, no período de 1 de Setembro de 2009 a 1 de Março de 2010. Um dos doentes recusou-se a participar.

A amostra total é por 104 doentes (101 do sexo feminino e 3 do sexo masculino).

2.2.2. Método de recolha de dados

Os doentes foram entrevistados através de um inquérito. Foram analisados os processos clínicos de todos os elementos da amostra. Os processos clínicos eram do arquivo e/ou da consulta externa.

Foram analisados e realizados, quando necessários, os doseamentos hormonais – hormona estimuladora da tiróide (TSH) e tiroxina livre (T4L) -, bem como os dos anticorpos anti-tiroideos – anti-tiroperoxidase (anti-TPO), anti-tiroglobulina (anti-TGO) e anti-microsossomais - aos doentes que não os tinham feito. A técnica em uso no laboratório do HSM é a de electroquimioluminiscência (*Cobas e 601 Roche Diagnostics*[®]).

A multinodularidade da tiróide foi confirmada ecograficamente em todos os doentes, excluindo-se todas as que apresentavam critérios imagiológicos de malignidade. (2,4)

2.2.3. Inquérito

O inquérito aplicado é constituído por nove partes:

1) Motivos de consulta: referenciação pelo médico de família ou pelo médico especialista, por iniciativa própria ou, ainda, por descoberta durante o seguimento por outra patologia.

2) Modo de apresentação do BMN: percepção do aumento de volume da glândula tiroideia, sintoma(s) associado(s) à compressão da traqueia/esófago, palpação de

nódulo(s), sintoma(s) que se possam associar ao hiper ou hipotireoidismo, dor na região anterior do pescoço, descoberta fortuita e outra(s).

3) Resultados dos exames complementares de diagnóstico: analiticamente, foram recolhidos todos os valores, por electroquimioluminiscência (*Cobas e 601 Roche Diagnostics*®), relativos ao doseamento hormonal (TSH e T4L), tendo sido categorizados como normais, aumentados ou diminuídos, e relativos à auto-imunidade (anticorpos anti-TPO, anti-TGO e anti-microsossomais), tendo sido classificados em positivos ou negativos; imagiológicamente, foi registada a confirmação ecográfica de BMN em todos os doentes, a realização, ou não, de punção aspirativa de agulha fina (PAAF) e de cintigrafia tiroideia e, em caso afirmativo, quais os respectivos resultados.

4) Opção terapêutica: tratamento médico (levotiroxina, agente antitiroideu e levotiroxina + agente antitiroideu) ou não, tratamento cirúrgico ou equivalente [tiroidectomia parcial, total, subtotal, Iodo 131 (¹³¹I) e ablação com etanol].

5) Factores de risco envolvidos na patogénese do bócio multinodular: idade aquando do diagnóstico, raça, sexo, IMC ≥ 30 kg/m² aquando do diagnóstico, gravidez no momento do diagnóstico, exposição à radiação, consumo tabágico até ao momento do diagnóstico e história familiar de patologia tiroideia, relatada pelo doente.

Em relação a cada um dos factores de risco foi definido que:

-os doentes fossem divididos por grupos etários: dos 18-39 anos; dos 40 -59 anos e dos 60-85 anos. (41)

Para efeito de estabelecimento de correlações, foram ainda recolhidos dados relativos à idade real do doente e, assim, calculado o tempo de duração do BMN.

-a raça foi codificada em caucasiana e em negra.

-o sexo foi codificado em feminino e masculino.

-os doentes foram incluídos em dois grupos, consoante $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesos) ou $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ (não obesos).

-foi averiguado se as doentes estavam grávidas aquando do diagnóstico.

-o consumo tabágico regular foi definido em unidades maços/ano (UMA), até ao momento do diagnóstico. Fez-se uma analogia com a escala de medição do risco de cancro do pulmão, que mede a exposição dos doentes ao tabaco, e considerou-se Risco Ligeiro o valor entre 0-10, Moderado entre 10-20 e Severo entre 20-30 UMA.

-a exposição à radiação inclui o tratamento com radioterapia ou ^{131}I .

-uma história familiar positiva para patologia tiroideia foi definida como estando presente nos seguintes familiares: mãe, pai, filha(o), irmã(o), neto(a), avó(ô), sobrinha(o), tia(o) em primeiro (1.º) grau e prima(o) em 1.º grau; foram ainda definidas qual(ais) as patologias tiroideias dos respectivos familiares: bócio difuso, bócio multinodular, nódulo único, hipo e hipertiroidismo, carcinoma medular da tiróide e “problemas de tiróide”, quando o doente não sabia especificar qual a doença em concreto. Sempre que dois doentes com laços de parentesco pertenciam à base de dados do estudo, não se considerou história familiar positiva para o mais recente.

6) Factores protectores do desenvolvimento de BMN: contraceptivos hormonais e consumo alcoólico.

Em relação a cada um dos factores protectores foi definido que:

-o uso de contraceptivos hormonais foi tido em consideração se prévio ou coincidente com o momento de diagnóstico. Foi registado o tempo de utilização dos mesmos.

-o consumo alcoólico foi definido como consumo de, pelo menos, um copo de vinho diário.

7) Presença de patologia associada (endocrinopatia e/ou patologia imunológica): SS DM tipo 1 e 2, AR, Cirrose Biliar Primária, Hepatite Auto-Imune, Lúpus Eritematoso Sistémico, Doença de Addison e outra(s).

8) Hábitos dietéticos: consumo de água, em casa e no trabalho, engarrafada ou da rede; sal (marinho e iodado); alimentos: ricos em iodo (bacalhau, salmão) e goitrigéneos (nabo e brócolos).

9) Habitação: local de residência actual; local de abastecimento de água da rede pública; tempo de residência no interior e no litoral, até ao momento do diagnóstico.

A análise das amostras foi feita no próprio dia, pelo Departamento de Química da Universidade da Beira Interior, por espectrofotometria, (61,62) que determina o iodo total presente na água através da formação de um complexo corado, entre o iodo nos diferentes estados de oxidação e o “leuco cristal violeta”. A absorvância máxima verifica-se a 592 nm e obedece à lei de Beer. O complexo formado é estável durante algumas horas. Os valores obtidos são expressos em $\mu\text{g/litro}$.

As diferentes espécies de iodo foram determinadas sem qualquer tratamento prévio das amostras recolhidas.

A presença de possíveis oxidantes não interfere nesta determinação. (61)

Foi ainda feita a análise de água engarrafada, no dia 29 de Abril, nas mesmas condições acima referidas.

Por não existirem estudos prévios, nem ter sido calculada a concentração da excreção urinária média de iodo/24h da amostra em estudo, nem inquéritos alimentares para quantificar a quantidade de iodo ingerida, estabeleceu-se que o distrito da Guarda seria classificado como distrito com défice em iodo se os valores de iodo na água de rede se mostrassem inferiores a $10 \mu\text{g/L}$ e distrito abundante em iodo se os valores de iodo na água de rede se viessem a mostrar superiores a $200 \mu\text{g/L}$. Relativamente aos valores de água engarrafada, foram usados os mesmos critérios. (63)

2.4. Secção III: Exemplo de uma dieta alimentar diária

Pretende-se, com esta secção, apresentar um exemplo de uma alimentação diária teórica, usando os teores em iodo da água obtidos na secção II e os dados relativos ao teor em iodo dos alimentos. (64) Assim, tem-se uma ideia teórica aproximada do consumo diário de iodo, em adolescentes com mais de 12 anos e adultos, do distrito da Guarda, e constata-se se este perfaz 150 µg/dia de iodo preconizados para os referidos grupos. (65)

2.5. Análise Estatística de dados

O software estatístico usado foi o SPSS Statistics 17.0® para Windows®.

Os resultados são predominantemente apresentados por frequências. Foi usado o teste Kolmogorov-Smirnov para testar a normalidade das variáveis contínuas, com $p < 0,05$. Nas que seguiram uma distribuição normal, usou-se o teste paramétrico t-student; nas que não a seguiram, utilizou-se o teste não paramétrico Kruskal-Walkis.

Foi usado o teste do qui-quadrado (Qui^2) para comparação de proporções de variáveis categóricas, mas quando a amostra era pequena, usou-se o teste Fisher.

3. RESULTADOS

3.1. Secção I: Inquérito

3.1.1. Referenciação do BMN

Do gráfico 1 destaca-se que 60% dos doentes foram referenciados pelo médico de família e que 19% por um médico Especialista, nomeadamente, das seguintes Especialidades: Otorrinolaringologia (12 doentes), Neurologia (5 doentes), Psiquiatria (1 doente), Cardiologia (1 doente) e Medicina do Trabalho (1 doente).



Gráfico 1. Motivos de Consulta de Medicina Interna

3.1.2. Apresentação do BMN

As situações de diagnóstico mais frequentes são a apresentação de sintoma(s) compressivo(s) (40,4%) e a percepção do aumento da glândula tiroideia (37,5%) (gráfico 2).

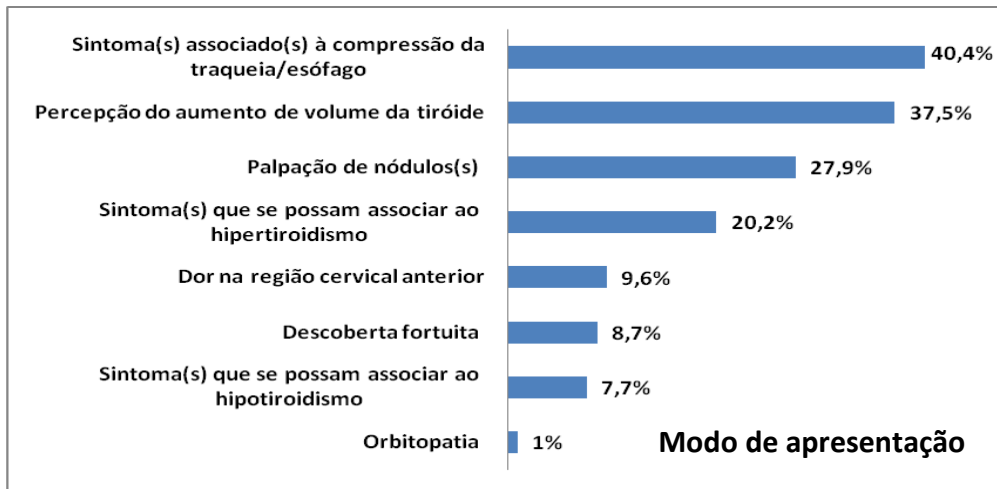


Gráfico 2. Modo de Apresentação do BMN

A maioria (51%) dos doentes apresentava um sinal ou sintoma (gráfico 3).

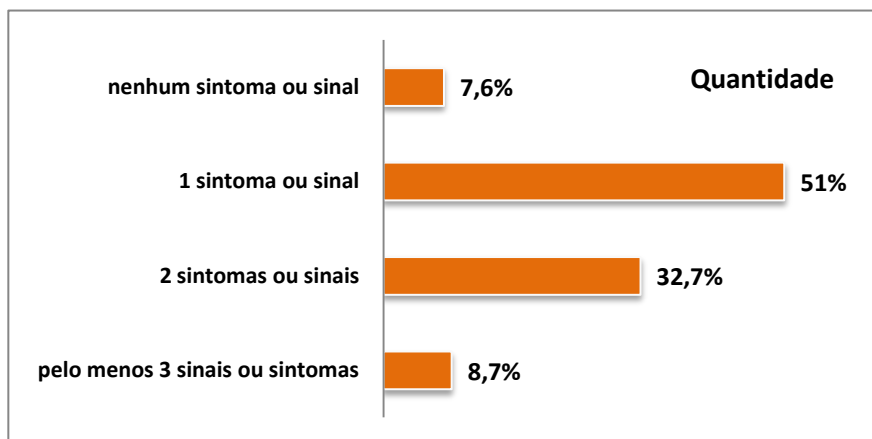


Gráfico 3. Quantidade de sinais ou sintomas apresentados por doente

3.1.3. Exames Complementares de Diagnóstico

3.1.3.1. Ecografia da tiróide

Todos os elementos da amostra apresentam critérios imagiológicos de BMN.

3.1.3.2. Análises Clínicas

Os doseamentos hormonais e da auto-imunidade tiroideia foram critérios de inclusão usados no estudo.

A tabela 1 mostra que 56,7% e 76% têm valores normais de TSH e de T4L, respectivamente. O anticorpo antitiroglobulina foi o mais requisitado (102 vezes). Em 52% dos doentes, havia, pelo menos, um anticorpo positivo.

| Exames Complementares de Diagnóstico | Total* | com alterações | | sem alterações | |
|--------------------------------------|--------|----------------|------|----------------|------|
| | | n | % | n | % |
| Analítica | | | | | |
| TSH | 104 | 45 | 43,3 | 59 | 56,7 |
| T4L | 104 | 25 | 24 | 79 | 76 |
| Anticorpos anti-microsossomais** | 53 | 30 | 56,6 | 23 | 43,4 |
| Anticorpos anti-tiroglobulina*** | 102 | 28 | 27,5 | 74 | 72,5 |
| Anticorpos anti-tiroperoxidase**** | 79 | 16 | 20,3 | 63 | 79,7 |
| Anticorpos (total) ***** | 104 | 52 | 50 | 52 | 50 |

Tabela 1. Resultados das análises clínicas. *total de doentes que realizaram a análise; **dado não registado em 51 doentes (49%); ***dado não registado em 2 doentes (1,9%); ****dado não registado em 25 doentes (24%); *****“com alterações” = pelo menos um anticorpo positivo, “sem alterações” = negativo.

No gráfico 4, verifica-se que 56,7% se encontrava em eutiroidismo, 30,8% numa das formas de hipertiroidismo e 11,5% numa das formas de hipotiroidismo.

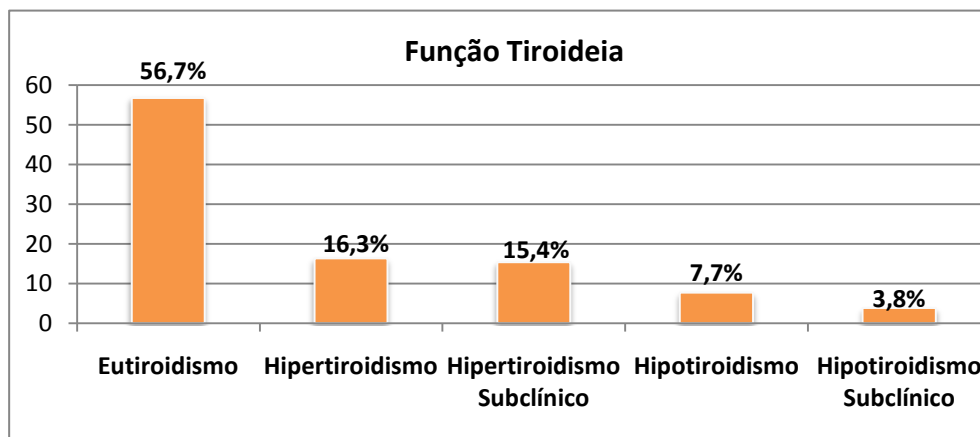


Gráfico 4. Avaliação da função tiroideia

Na tabela 2, observa-se que 64,3% dos doentes com sintoma(s) compressivo(s) estavam em estado de eutiroidismo.

| Função tiroideia | n | % |
|----------------------------|----------|----------|
| Eutiroidismo | 27 | 64,3 |
| Hipertiroidismo | 8 | 19,0 |
| Hipotiroidismo | - | - |
| Hipotiroidismo Subclínico | 1 | 2,4 |
| Hipertiroidismo Subclínico | 6 | 14,3 |
| Total | 42 | 100 |

Tabela 2. Doentes com sintoma(s) compressivo(s) e função tiroideia.

Na tabela 3, verifica-se que, dos doentes com auto-imunidade positiva, 50%, 31,4% e 19,2% encontram-se, respectivamente em, eutiroidismo, numa das formas de hiper e de hipotiroidismo.

| | Pelo menos um anticorpo antitiroideu positivo (n) | Anticorpos antitiroideus negativos (n) | Total |
|-----------------------------------|--|---|--------------|
| Eutiroidismo | 26 (50%) | 33 (63,5%) | 59 |
| Hipertiroidismo | 9 (17,3%) | 8 (15,4%) | 17 |
| Hipertiroidismo Subclínico | 7 (13,5%) | 9 (17,3%) | 16 |
| Hipotiroidismo | 6 (11,5%) | 2 (3,8%) | 8 |
| Hipotiroidismo Subclínico | 4 (7,7%) | 0 | 4 |
| Total | 52 (50%) | 52 (50%) | 104 |

Tabela 3. Função e a auto-imunidade tiroideias.

Dos 12 doentes com uma das formas de hipotiroidismo, 10 têm auto-imunidade positiva.

3.1.3.3. Técnicas Histopatológicas

A PAAF foi realizada em 50% dos doentes, sendo que o resultado obtido revelou nódulo colóide em todos.

Avaliou-se, ainda, em que situações clínicas é que foram requisitadas as PAAFs (figura 3), sendo de referir:

-até aos 60 anos, requisitaram-se 78,8% PAAFs, e depois dos 60 21,2%.

-em doentes com hipotireoidismo subclínico não se pediu nenhuma PAAF, nem cintigrafia, isoladamente.

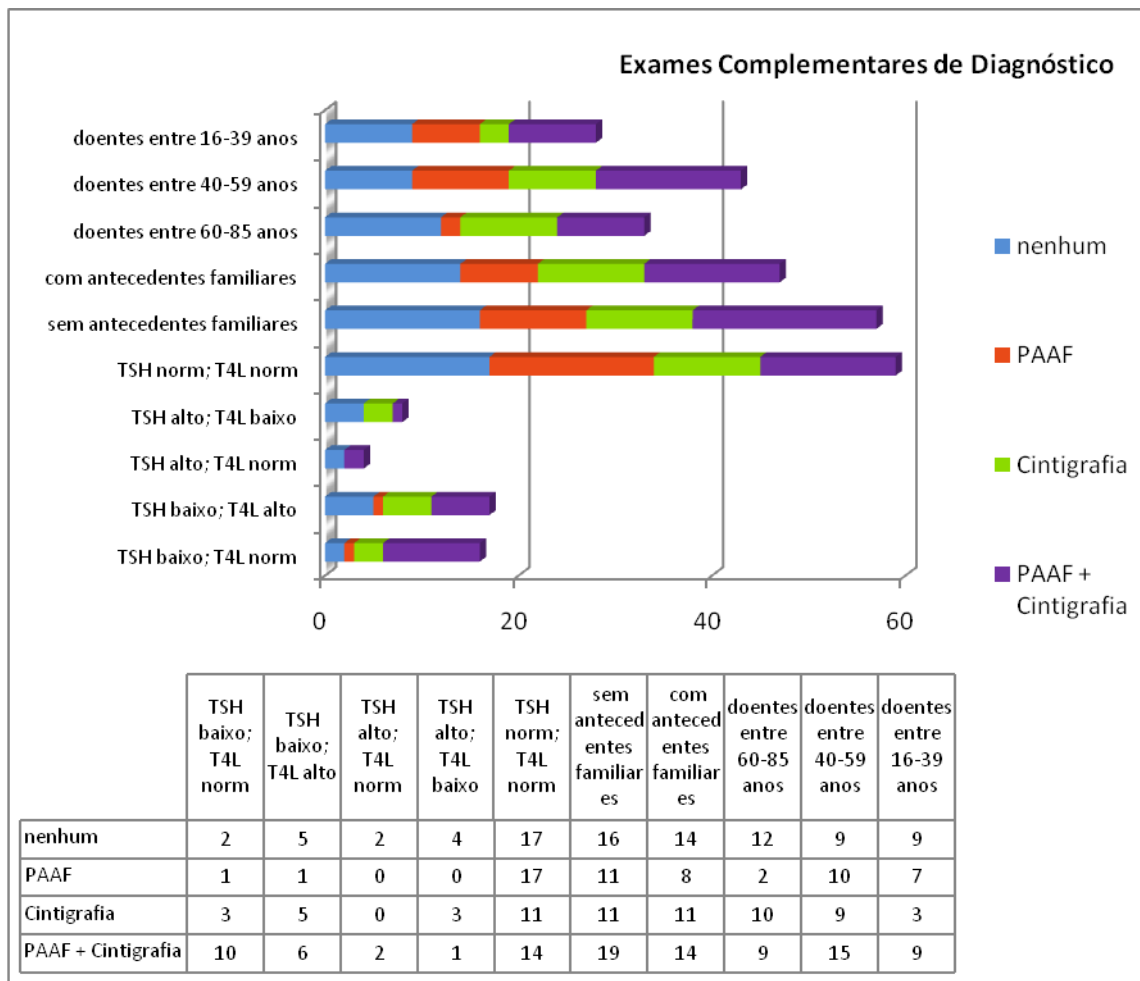


Figura 3. Diversas situações clínicas e ECD pedidos

3.1.3.4. Técnicas Radioisotópicas

A cintigrafia da tiróide foi realizada em 55 doentes, revelando que 14,5% dos doentes apresentavam nódulo(s) quente(s) isoladamente (tabela 4).

| Resultado | <i>n</i> | % |
|-----------------------------|----------|------|
| Nódulo quente(s) | 8 | 14,5 |
| Nódulo frio(s) | 14 | 25,5 |
| Nódulos quente(s) e frio(s) | 16 | 29,1 |
| Tiroidite | 1 | 1,8 |
| Sem alterações | 11 | 20 |
| Inconclusivo | 1 | 1,8 |
| À espera do resultado | 4 | 7,3 |
| TOTAL | 55 | 100 |

Tabela 4. Resultados do exame cintigráfico

Avaliou-se, também, em que situações clínicas foram requisitadas cintigrafias (figura 3). Destaca-se:

-até aos 60 anos, 65,5% dos doentes realizaram cintigrafia, e depois dos 60 anos, 34,5%.

-em doentes com hipotireoidismo subclínico não se pediu nenhuma PAAF isoladamente.

Dos 16 doentes com nódulos quentes e frios, 12 realizaram, adicionalmente, PAAF.

3.1.4. Tratamento

3.1.4.1. Médico

Em 19,23% dos doentes não foi realizado nenhum tratamento médico (tabela 5).

| Tratamento médico | n | % |
|------------------------------------|----------|----------|
| Levotiroxina | 57 | 54,80 |
| Agente antitiroideu | 25 | 24,00 |
| Levotiroxina + Agente antitiroideu | 2 | 1,92 |
| Nenhum | 20 | 19,23 |

Tabela 5. Tipos de tratamento médico

A figura 4 relaciona diversas situações clínicas com o tipo de tratamento efectuado.

Em relação ao tratamento médico, releva-se que:

- 64,4% dos doentes eutiroides tomaram/tomam levotiroxina.

- todos os doentes com hipotiroidismo subclínico estavam/estão medicados com levotiroxina.

- 37,5% dos doentes com hipertiroidismo subclínico não receberam tratamento.

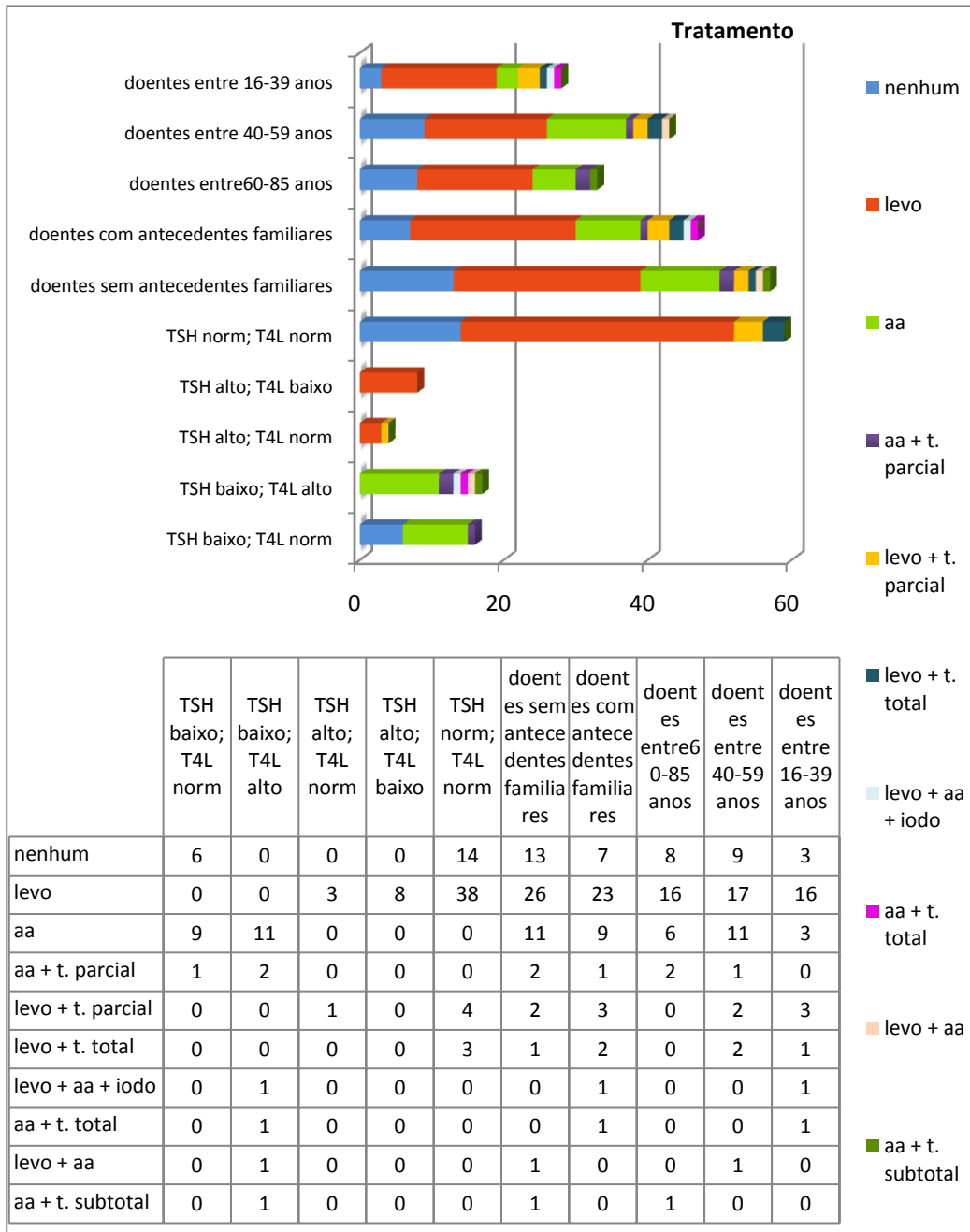


Figura 4. Diversas situações clínicas e o tipo de tratamento efectuado. Levo –levotiroxina; aa – agente antitiroideu; t. parcial - tiroidectomia parcial; t. total – tiroidectomia total; iodo – ¹³¹I; t. subtotal – tiroidectomia subtotal.

3.1.4.2. Cirúrgico

Em 104 doentes, foram realizados um total de 14 actos cirúrgicos ou seu equivalente (13,5%), 13 dos quais tiroidectomias (tabela 6).

| Tratamento cirúrgico ou equivalente | N | % |
|--|----------|----------|
| Tiroidectomia total | 4 | 28,57 |
| Tiroidectomia parcial | 8 | 57,14 |
| Tiroidectomia subtotal | 1 | 7,14 |
| Iodo 131 | 1 | 7,14 |

Tabela 6. Tipos de tratamento cirúrgico ou equivalente.

Pela análise da figura 4, constata-se que:

-em 13 tiroidectomias realizadas, 7 doentes apresentavam uma das formas de hipertiroidismo.

-1 doente com hipertiroidismo realizou tratamento com ¹³¹I e pertencia ao grupo etário mais jovem.

Da tabela 7, salienta-se que 6 em 13 doentes foram operados por sintomas relacionados com o aumento de tamanho da tiróide.

| Modo de Apresentação do BMN | Tratamento cirúrgico ou equivalente (n) | | | | |
|------------------------------------|--|---------------------|------------------------|---------------------|-------|
| | Tiroidectomia parcial | Tiroidectomia total | Tiroidectomia subtotal | ¹³¹ Iodo | Total |
| Sintoma(s) compressivo(s)* | 2 | 1 | - | - | 3 |
| Hipertiroidismo** | 3 | 1 | - | 1 | 5 |
| Percepção de aumento de tamanho*** | 3 | 2 | 1 | - | 6 |

Tabela 7. Modo de apresentação do BMN e tipo de tratamento cirúrgico efectuado.*podendo estar associado à percepção do aumento de tamanho, palpação de nódulo(s) ou dor **podendo estar associado à palpação de nódulos ou sintomas compressivos; ***podendo estar associado à palpação de nódulos

Dos 8 doentes que realizaram tiroidectomia parcial, 1 teve recorrência do BMN.

3.1.5. Factores de Risco

A tabela 8 mostra as frequências obtidas no que respeita aos factores protectores e de risco para o desenvolvimento do BMN.

| Variáveis | Condição | Total (n) | Total (%) |
|--|----------------------------|-----------|-----------|
| Idade no momento do diagnóstico | 16-39 | 28 | 26,92 |
| | 40-59 | 43 | 41,35 |
| | 60-85 | 33 | 31,73 |
| Raça | Caucasiana | 103 | 99,0 |
| | Negra | 1 | 1,0 |
| Sexo | Feminino | 101 | 97,1 |
| | Masculino | 3 | 2,9 |
| IMC aquando do diagnóstico | IMC < 30 | 86 | 82,7 |
| | IMC ≥ 30 | 18 | 17,3 |
| Uso de contraceptivos hormonais* | Uso** | 34 | 33,7 |
| | Não uso | 67 | 66,3 |
| Gravidez no momento do diagnóstico* | Grávida | 0 | 0,0 |
| | Não Grávida | 101 | 100,0 |
| Consumo tabágico até ao momento do diagnóstico | **Fumador | 9 | 8,7 |
| | Não fumador | 95 | 91,3 |
| Consumo alcoólico até ao momento do diagnóstico | Consumo regular | 5 | 4,8 |
| | Sem consumo | 99 | 95,2 |
| Exposição a radiação até ao momento do diagnóstico | Exposição | 3 | 2,9 |
| | Não exposição | 101 | 97,1 |
| História familiar de doença tiroideia | História familiar positiva | 47 | 45,2 |
| | História familiar negativa | 57 | 54,8 |

Tabela 8. Factores protectores e de risco para o aparecimento de BMN. *inaplicável a 3 doentes (sexo masculino). **inclui uso prévio ou aquando do diagnóstico.

Do cruzamento de dados entre os potenciais factores de risco no aparecimento de BMN e auto-imunidade tiroideia não houve resultados estatisticamente significativos (tabela 9).

| Características | Pelo menos um anticorpo antitiroideu positivo | Anticorpos antitiroideus negativos | valor p |
|---|---|------------------------------------|----------|
| Número (%) | 52 (50%) | 52 (50%) | - |
| Média da Idade actual | 59.50 ± 13.839 | 61.23 ± 13.935 | 0,527(a) |
| Média da Idade no momento do diagnóstico | 49.60 ± 14.668 | 51,02 ± 17,530 | 0,654(a) |
| Sexo feminino | 51 (50.5%) | 50 (49,5%) | 0,5(a) |
| IMC ≥ 30 | 8 (44.4%) | 10 (55,6%) | 0,796 |
| Uso de contraceptivos hormonais | 17 (50%) | 17 (50%) | 0,943 |
| Gravidez no momento do diagnóstico* | - | - | - |
| Consumo tabágico até ao momento do diagnóstico | 4 (44.4%) | 5 (55,6%) | 0,741(a) |
| Consumo alcoólico até ao momento do diagnóstico | 4 (80%) | 1 (20%) | 0,169 |
| Exposição a radiação | 2 (66.7%) | 1 (33,3%) | 0,558(a) |
| História familiar de doença tiroideia positiva | 28 (59.6%) | 19 (40,4%) | 0,076 |

Tabela 9. Factores protectores e de risco do aparecimento de BMN e auto-imunidade tiroideia. *não foi possível realizar o teste de Qui². (a) usado o teste de t-student.

A relação entre duração média do BMN auto-imunidade positiva também não teve significado estatístico, tendo sido usado o teste de Kruskal-Walkis.

3.1.5.1. Idade

A idade média, aquando do diagnóstico, é de 50,3 anos (mínima 16 e máxima 81 anos); a idade média actual é de 60,4 anos (mínima 24 e máxima 87 anos); os doentes que têm, em média, uma evolução de BMN de cerca de 10,1 anos.

Na tabela 8 verifica-se que 41,35% dos doentes tinham entre 40-59 anos no momento do diagnóstico, 31,73% tinham entre 60-85 anos e 26,92% tinham entre 16-39 anos.

Na tabela 10, observa-se que todos os grupos etários se apresentam mais frequentemente em eutiroidismo; a disfunção tiroideia é mais frequente nos 40-59 anos (48,8%).

| Grupos etários | Função tiroideia (n) | | | | | Total |
|----------------|----------------------|----------------|-----------------|---------------------------|----------------------------|-------|
| | Eutiroidismo | Hipotiroidismo | Hipertiroidismo | Hipotiroidismo Subclínico | Hipertiroidismo Subclínico | |
| 16-39 anos | 17 | 3 | 3 | 1 | 4 | 28 |
| 40-59 anos | 22 | 2 | 9 | 3 | 7 | 43 |
| 60-85 anos | 20 | 3 | 5 | 0 | 5 | 33 |
| Total | 59 | 8 | 17 | 4 | 16 | 104 |

Tabela 10. Idade e a função tiroideia

Na tabela 11, constata-se que o conjunto dos grupos etários dos adultos jovens (16-39 anos) e dos adultos (40-59 anos) apresentam uma maior prevalência de auto-imunidade tiroideia positiva (53,5%), comparativamente com o grupo de idade mais avançada (60-85 anos) (42,4%).

| Grupos etários | Anticorpos antitiroideus negativos (n) | Pelo menos um anticorpo antitiroideu positivo (n) | Total (n) |
|------------------|--|---|-----------|
| 16-39 anos | 13 | 15 | 28 |
| 40-59 anos | 20 | 23 | 43 |
| 60-85 anos | 19 | 14 | 33 |
| Total (n) | 52 | 52 | 104 |

Tabela 11. Idade e auto-imunidade tiroideia

3.1.5.2. Raça

Da totalidade dos doentes 99% são de raça caucasiana (tabela 8).

3.1.5.3. Sexo

Constata-se que 97,1% doentes do sexo feminino (tabela 8), sendo que 50,5% apresenta, pelo menos, um anticorpo antitiroideu positivo (tabela 9).

Dos 3 doentes do sexo masculino, apenas 1 apresenta auto-imunidade tiroideia positiva.

3.1.5.4. IMC

Na tabela 8, observa-se que 82,7% dos doentes apresentam um $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$.

3.1.5.5. Gravidez

Nenhuma mulher estava grávida aquando do diagnóstico (tabela 8).

3.1.5.6. Consumo tabágico

Na tabela 8, 95 doentes (91,3%) nunca tinham fumado até momento do diagnóstico e 9 doentes (8,7%) eram fumadores regulares; destes, a média de consumo é de 8,9 UMA (mínimo 1, máximo 25).

Dos 9 doentes fumadores, 8 pertenciam ao grupo etário dos 16-39 anos e só 1 ao grupo dos 60-85 anos.

Ainda em relação aos 9 doentes fumadores, 4 apresentavam-se em eutiroidismo, enquanto que os restantes 5 em hipertiroidismo (3 com hipertiroidismo subclínico e 2 com hipertiroidismo).

3.1.5.7. Exposição à radiação

Na tabela 8, constata-se que só 3 doentes (2,9%) estiveram expostos a radiação até ao momento do diagnóstico: um por tratamento com ^{131}I e dois por radioterapia por neoplasia da mama e por melanoma.

3.1.5.8. História familiar de doença tiroideia

A história familiar positiva estava presente em 45,2% dos doentes e ausente em 54,8% (tabela 8).

A tabela 12 mostra que as patologias de tiróide são mais frequentes em familiares de doentes do sexo feminino, nomeadamente mãe, irmã e filha, respectivamente, 25,2%, 20,9% e 14,8%. Revela, ainda, que o BMN foi a patologia de tiróide mais frequente, seguida de “problemas de tiróide” e de bócio difuso, respectivamente, 44,3%, 23,5% e 13,4%.

| | Bócio Difuso | BMN | Nódulo único | Hipotiroidismo | Hipertiroidismo | BMN + Hipertiroidismo | CMT | "Problemas de Tiróide" | Total (n) | Total (%) |
|------------------|--------------|------|--------------|----------------|-----------------|-----------------------|-----|------------------------|-----------|-----------|
| Mãe | 7 | 12 | 0 | 3 | 1 | 1 | 1 | 4 | 29 | 25,2 |
| Pai | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1,7 |
| Irmã | 1 | 9 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 6 | 24 | 20,9 |
| irmão | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 3,5 |
| Filha | 1 | 10 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 17 | 14,8 |
| Avó | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 | 4,3 |
| Neta | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1,7 |
| Tia em 1º grau | 3 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 9 | 7,8 |
| Prima em 1º grau | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 5 | 9 | 7,8 |
| Sobrinha | 1 | 5 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 11 | 9,6 |
| Sobrinho | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 2,6 |
| Total (n) | 15 | 51 | 3 | 8 | 5 | 3 | 3 | 27 | 115 | - |
| Total (%) | 13,0 | 44,3 | 2,6 | 7 | 4,3 | 2,6 | 2,6 | 23,5 | - | - |

Tabela 12. Grau de parentesco e patologia tiroideia apresentada nos familiares dos doentes.

3.1.6. Factores protectores

3.1.6.1. Uso de contraceptivos hormonais

Até à data de diagnóstico, 33,3% das doentes usaram contraceptivos hormonais (tabela 8). Destas, 17,6% usavam-nos aquando do diagnóstico e 82,4% usaram-nos previamente. O consumo médio foi de 9,3 anos (mínimo 1, máximo 34 anos).

A tabela 13 mostra que o grupo etário que mais usou contraceptivos hormonais (prévio ou aquando do diagnóstico) (53,6%) foi o dos 16-39 anos e o que menos usou foi o dos 60-85 anos (9,7%).

| Grupos etários | Uso Contraceptivos hormonais (n) | | | Total (n) |
|------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------|
| | nunca até ao momento de diagnóstico | prévio ao diagnóstico | no momento do diagnóstico | |
| 16-39 anos | 13 | 10 | 5 | 28 |
| 40-59 anos | 26 | 15 | 1 | 42 |
| 60-85 anos | 28 | 3 | 0 | 31 |
| Total (n) | 67 | 28 | 6 | 101 |

Tabela 13. Idade e uso de contraceptivos hormonais

3.1.6.2. Consumo de álcool

De acordo com a tabela 8, apenas 4,8% consumiam, em média, um copo de vinho/dia, até ao momento do diagnóstico.

3.1.7. Endocrinopatias e patologias imunológicas

A DM2 foi a patologia associada ao BMN mais frequentemente encontrada (19,2%) (tabela 14).

| Endocrinopatias e patologias imunológicas | N | % |
|---|----|------|
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 20 | 19,2 |
| Artrite Reumatóide | 3 | 2,9 |
| Síndrome de Sjögren | 2 | 1,9 |
| Poliartrite | 2 | 1,9 |
| Sarcoidose | 2 | 1,9 |
| Diabetes Mellitus tipo 1 | 1 | 1 |
| Linfoma | 1 | 1 |
| Vasculite | 1 | 1 |
| Esclerose Múltipla Atípica | 1 | 1 |
| Vitíligo | 1 | 1 |

Tabela 14. Endocrinopatias e patologias imunológicas em doentes com BMN

Na tabela 15, verifica-se que há uma maior prevalência de eutiroidismo e de hipertiroidismo subclínico em doentes com patologia associada.

| Endocrinopatias e Patologias imunológicas | Função tiroideia | | | | | Total |
|---|------------------|----------------|-----------------|---------------------------|----------------------------|-------|
| | Eutiroidismo | Hipotiroidismo | Hipertiroidismo | Hipotiroidismo Subclínico | Hipertiroidismo Subclínico | |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 13 | 2 | 3 | 1 | 1 | 20 |
| Artrite Reumatóide | 2 | - | - | - | 1 | 3 |
| Síndrome de Sjögren | 1 | - | - | - | 1 | 2 |
| Poliartrite | 2 | - | - | - | - | 2 |
| Sarcoidose | 2 | - | - | - | - | 2 |
| Diabetes Mellitus tipo 1 | 1 | - | - | - | - | 1 |
| Linfoma | 1 | - | - | - | - | 1 |
| Vasculite | 1 | - | - | - | - | 1 |
| Esclerose Múltipla Atípica | 1 | - | - | - | - | 1 |
| Vitíligo | - | - | - | - | 1 | 1 |
| Total | 24 | 2 | 3 | 1 | 4 | 34 |

Tabela 15. Relação entre endocrinopatias e patologias auto-ímmunes e função tiroideia.

Não houve resultados estatisticamente significativos na relação entre factores protectores e de risco no aparecimento de BMN e patologia auto-ímmune (tabela 16).

| Características | Presença de patologia auto-imune* | Ausência de patologia auto-imune* | valor p |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Número (%) | 9 (8.7%) | 95 (91.3%) | - |
| Média da Idade actual | 59.56 ± 16.823 | 60.44 ± 13.636 | 0.855 ^a |
| Média da Idade no momento do diagnóstico | 45.44 ± 14.917 | 50.77 ± 16.205 | 0.346 ^a |
| Sexo feminino | 9 (8.9%) | 92 (91.1%) | 0,76b |
| IMC ≥ 30 | 2 (11.1%) | 16 (88.9%) | 0,683 |
| Uso de contraceptivos hormonais | 3 (8.8%) | 31 (91.2%) | 0,982 |
| Consumo tabágico até ao momento do diagnóstico | 1 (11.1%) | 8 (88.9%) | 0,576b |
| Consumo alcoólico até ao momento do diagnóstico | 0 (0%) | 5 (100%) | 0,63b |
| Exposição a radiação | 0 (0%) | 3 (100%) | 0,76b |
| História familiar de doença tiroideia positiva | 5 (10.6%) | 42 (89.4%) | 0,728b |
| Pelo menos um anticorpo antitiroideu positivo | 9 (8.7%) | 95 (91.3%) | 0,5b |

Tabela 16. Relação entre factores protectores e de risco de aparecimento do BMN e patologia auto-imune.

* Síndrome de Sjögren, DM1, AR, Vasculite, Vitíligo, Esclerose Múltipla Atípica e Poliartrite. (a) usado o teste de t-student, $p < 0,05$. (b) usado o teste de Fisher.

A relação entre duração média do BMN e patologia auto-imune também não teve significado estatístico, tendo sido usado o teste de Kruskal-Walkis.

3.1.8. Hábitos dietéticos

3.1.8.1. Água

De acordo com o gráfico 5, em casa, o maior consumo é de água da rede (69,2%) e, no trabalho, é de água engarrafada (35,6%).

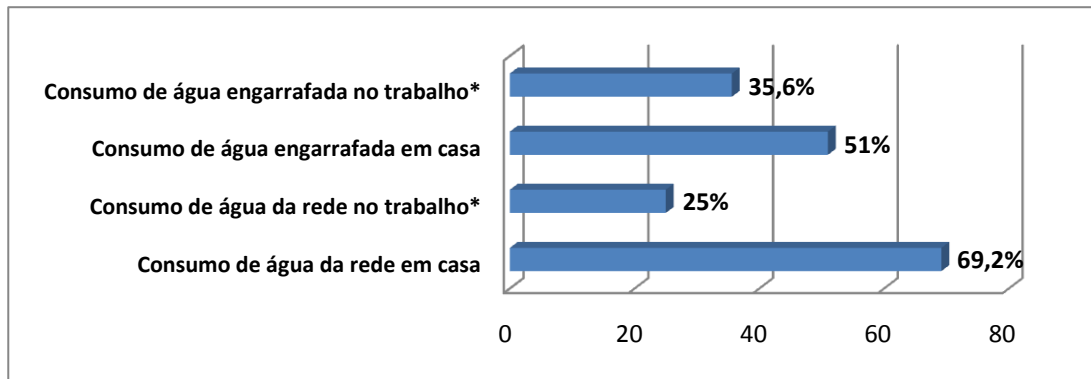


Gráfico 5. Tipos de consumos de água. *inaplicável a 44 doentes (aposentados)

3.1.8.2. Sal

Nenhum dos doentes consumia sal iodado.

3.1.8.3. Alimentos

Dos alimentos ricos em iodo, os mais consumidos eram o bacalhau e o salmão (em média, 3 vezes/semana).

Dos alimentos goitrigéneos, brócolos e nabos, o consumo médio era de 2 vezes/semana, condicionado à época de cultivo.

3.1.9. Habitação

Os doentes moraram, em média, 2,8 anos no litoral e 48 no interior, até ao momento de diagnóstico.

3.2. Secção II: Análise de iodo na água

3.2.1. Água da Rede

Na tabela 17, é feita uma correspondência entre o abastecimento das águas, o local de colheita e o número de doentes abastecidos.

| Abastecimento | Local de colheita da água | Número de doentes abastecidos |
|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Captação do Caldeirão | Sede ULS Guarda | 58 |
| Captação do Sabugal | Centro-do-dia de Adão | 14 |
| Captação de Manteigas | Centro de Saúde de Manteigas | 1 |
| Captação de Celorico da Beira | Centro de Saúde de Celorico da Beira | 2 |
| Captação do Terrenho | Centro de Saúde de Trancoso | 6 |
| Captação de Ranhados | Centro de Saúde da Mêda | 3 |

Tabela 17. Correspondência entre abastecimento, local de colheita da água e respectivos doentes.

As análises do teor de iodo na água de rede revelaram que o valor mais baixo corresponde à água proveniente da Captação do Caldeirão (em média 43µg/L) e o valor mais alto pertence à água proveniente da Captação de Celorico da Beira (em média 131µg/L) (tabela 18 e gráfico 6).

| Localidade | Abastecimentos | Número de determinações | Concentração média de iodo (µg/L) |
|-------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Guarda | Caldeirão | 12 | 43±13 |
| Adão | Sabugal | 11 | 72±60 |
| Manteigas | Manteigas | 12 | 73±40 |
| Celorico da Beira | Celorico da Beira | 12 | 131±92 |
| Trancoso | Terrenho | 12 | 76±47 |
| Mêda | Ranhados | 12 | 44±24 |

Tabela 18. Concentração média de iodo (µg/L) na água da rede, segundo o local de colheita.

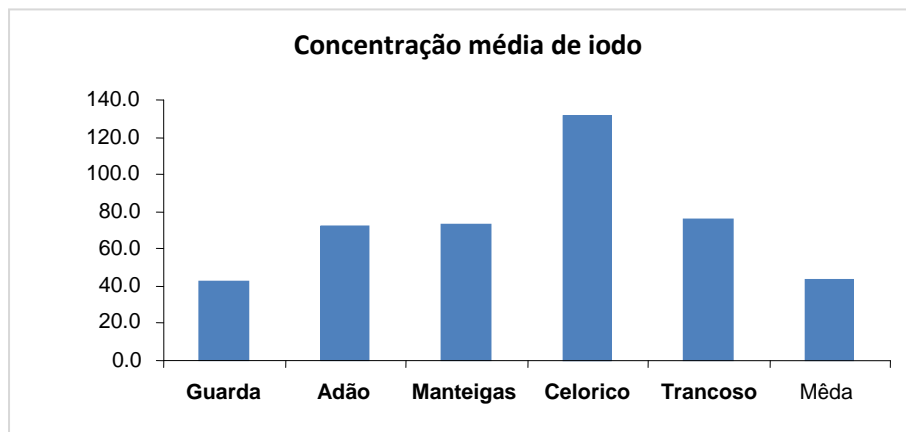


Gráfico 6. Concentração média de iodo ($\mu\text{g/L}$) na água da rede, segundo o local de colheita.

3.2.2. Água engarrafada

Fez-se uma análise de 6 marcas diferentes de água engarrafada, no dia 29 de Abril de 2010. O resultado obtido, revela que, em média, há cerca de $33 \mu\text{g/L}$ de concentração de iodo (tabela 19).

| Marca de água | Número de determinações | Concentração de iodo ($\mu\text{g/L}$) |
|------------------|-------------------------|--|
| Luso | 1 | 27 |
| Vitalis | 1 | 30 |
| Serra da Estrela | 1 | 34 |
| Monchique | 1 | 34 |
| Fastio | 1 | 37 |
| Continente | 1 | 37 |
| MÉDIA | | 33 |

Tabela 19. Concentração do teor de iodo na água engarrafa ($\mu\text{g/L}$).

3.3. Secção III: Exemplo de uma dieta alimentar diária

Na tabela 20, observam-se os diferentes valores de teor de iodo na água de rede e na água engarrafada. Na tabela 21, está descrita uma base das várias refeições diárias e quatro possíveis combinações, com base na tabela de alimentos da “Danish Food Composition Databank”. (64)

| Água teórica consumida | Média do Teor em Iodo em $\mu\text{g}/100\text{g}^*$ | Quantidade teórica ingerida (g) | Teor em iodo de acordo com a quantidade teórica ingerida (μg) |
|-----------------------------------|--|---------------------------------|--|
| Água da rede da Guarda | 4,3 | 750 | 32,25 |
| Água da rede de Sabugal | 7,2 | 750 | 54 |
| Água da rede de Manteigas | 7,3 | 750 | 54,75 |
| Água da rede de Celorico da Beira | 13,1 | 750 | 98,25 |
| Água da rede de Trancoso | 7,6 | 750 | 57 |
| Água da rede da Mêda | 4,4 | 750 | 33 |
| Média da água engarrafada | 3,3 | 750 | 24,75 |

Tabela 20. Teor de iodo na água, em $\mu\text{g}/100\text{g}$. *tendo em consideração que a densidade da água é aproximadamente 1.

| ALIMENTOS | Teor em Iodo ($\mu\text{g}/100\text{g}$) | Quantidade teórica ingerida (g)* | Teor em iodo de acordo com a quantidade teórica ingerida (μg) |
|---------------------------------|--|----------------------------------|--|
| BASE: | | | |
| Pequeno-almoço: | | | |
| Pão branco | 2,6 | 50 | 1,3 |
| Leite desnatado orgânico | 9 | 20 | 1,8 |
| Queijo emental | 13,8 | 20 | 2,76 |
| Meio da manhã: | | | |
| Uma Maçã | 0,2 | 80 | 0,16 |
| Meio pão branco | 2,6 | 25 | 0,65 |
| Almoço: | | | |
| Costeletas de porco cruas | 0,8 | 150 | 1,2 |
| Arroz | 2,2 | 60 | 1,32 |
| Cenouras cruas | 3 | 100 | 3 |
| Alface | 0,6 | 50 | 0,3 |
| Lanche: | | | |
| Leite desnatado orgânico | 9 | 10 | 0,9 |
| 1 pão branco | 2,6 | 50 | 1,3 |
| Queijo emental | 13,8 | 20 | 2,76 |
| Jantar: | | | |
| Batatas | 1,2 | 240 | 2,88 |
| Alface | 0,6 | 70 | 0,42 |
| Tomate origem desconhecida, cru | 0,2 | 80 | 0,16 |
| Opção a, b ou c | - | - | - |
| Total | - | - | 20,91 |
| OPÇÕES DE COMBINAÇÃO: | | | |
| (a) Cavala Crua | 83,6 | 150 | 125,4 |
| (b) Bacalhau cru | 253 | 150 | 379,5 |
| (c) Salmão cru | 30 | 150 | 45 |
| (d) Vitela Crua | 1,7 | 150 | 2,55 |

Tabela 21. Base de uma dieta alimentar diária e opções de combinação. *Para 2000 Kcal, considerando que se trata de uma mulher, 45 anos, sedentária.

A tabela 22 mostra algumas combinações de alimentos e água: a base + opção c ou d + qualquer uma das águas de rede ou engarrafada, nas quantidades referidas, é insuficiente para atingir o teor em iodo diário preconizado pela OMS ($150\mu\text{g}/\text{dia}$). (65) A situação inverte-se quando se combina a base + opção a ou b + qualquer uma das águas de rede ou engarrafada.

| Combinações (µg/dia) | | | Total (µg/dia) |
|----------------------|-------------------|---|----------------|
| Base (20,91) | opção (a) (125,4) | água da rede da Guarda* (32,25) | 178,81 |
| Base (20,91) | opção (a) (125,4) | água da rede do Sabugal* (54) | 200,31 |
| Base (20,91) | opção (a) (125,4) | água da rede de Celorico da Beira* (98,5) | 244,81 |
| Base (20,91) | opção (a) (125,4) | água engarrafada* (24,75) | 171,06 |
| Base (20,91) | opção (b) (379,5) | água da rede da Guarda (32,25) | 432,66 |
| Base (20,91) | opção (b) (379,5) | água da rede do Sabugal (54) | 454,41 |
| Base (20,91) | opção (b) (379,5) | água da rede de Celorico da Beira (98,5) | 498,91 |
| Base (20,91) | opção (b) (379,5) | água engarrafada (24,75) | 425,16 |
| Base (20,91) | opção (c) (45) | água da rede da Guarda (32,25) | 98,16 |
| Base (20,91) | opção (c) (45) | água da rede do Sabugal (54) | 119,91 |
| Base (20,91) | opção (c) (45) | água da rede de Celorico da Beira (98,5) | 164,41 |
| Base (20,91) | opção (c) (45) | água engarrafada (24,75) | 90,66 |
| Base (20,91) | opção (d) (2,55) | água da rede da Guarda (32,25) | 55,71 |
| Base (20,91) | opção (d) (2,55) | água da rede do Sabugal (54) | 77,46 |
| Base (20,91) | opção (d) (2,55) | água da rede de Celorico da Beira (98,5) | 121,96 |
| Base (20,91) | opção (d) (2,55) | água engarrafada (24,75) | 48,21 |

Tabela 22. Combinações da quantidade diária teórica de iodo ingerida. *valores médios

4. DISCUSSÃO

A discussão dos resultados obtidos incide essencialmente sobre os objectivos do estudo.

Objectivo 1. Averiguar qual a prevalência do modo de referenciação por parte dos profissionais de saúde e do modo de apresentação do BMN

Referenciação do BMN

Ao analisar o gráfico 1, a proporção dos doentes referenciados à Consulta Externa de Medicina Interna é a considerada como o percurso correcto no Serviço Nacional de Saúde: a maior parte dos doentes é referenciada pelo Médico de Família (60%); seguida da referenciação pelo Médico Especialista (19%), o que mostra uma boa comunicação intra-hospitalar entre os profissionais de saúde; seguida da descoberta durante o seguimento de outra patologia (13%) e da consulta por iniciativa própria (8%). De facto, é o que seria de esperar da forma de referenciação das consultas hospitalares, além de que estas, por norma, não podem ser referenciadas pelo próprio doente.

Apresentação do BMN

De acordo com o gráfico 2, o modo de apresentação mais frequente do BMN foi o da presença de sintomas compressivos (40,4%), o que poderá ser explicado pelo facto de, em 42 doentes, 81% estarem assintomáticos na perspectiva de função tiroideia (64,3% em eutiroidismo, 14,3% e 2,4% em hipo e hipertiroidismo subclínicos, respectivamente); estando apenas, 19% em hipertiroidismo (tabela 2).

O segundo modo de apresentação mais frequente foi o da percepção de aumento de volume da glândula tiroideia (37,5%) e a explicação encontrada para tal é principalmente porque é algo que, frequentemente, se torna visível e facilmente palpável pelo próprio e por quem o rodeia; tal como acontece com a palpação de nódulo(s) (27,9%) (gráfico 2).

Em seguida, surge o modo de apresentação relacionado com pelo menos um sintoma que se possa associar ao hipertiroidismo (20,2%), enquanto que o modo de apresentação com pelo menos um sintoma que se possa associar ao hipotiroidismo foi encontrado em apenas 7,7% dos doentes. Lauberg et al (51) verificaram uma maior prevalência de hipertiroidismo face ao hipotiroidismo, numa zona com baixa ingestão de iodo. Além disso, nessa mesma zona, o bócio multinodular tóxico apresentava-se como a segunda forma mais comum de hipertiroidismo. Também em Knudsen et al (22) a causa principal de hipertiroidismo, numa área com défice em iodo, parece ser o BMN, enquanto que áreas sem défice em iodo evoluem para bócios não tóxicos com o tempo. No presente estudo, a percentagem de doentes com eutiroidismo ascendeu a 56,7% e a de doentes com uma das formas de hipertiroidismo a 31,7% (gráfico 4). Aquela elevada percentagem de doentes eutiroides pode ser explicada pelo facto de o défice não ser suficientemente severo para uma evolução mais rápida de BMN eutiroides para BMNT. (esta discussão será retomada adiante).

Dos doentes referenciados, 51% apresentam um sinal ou sintoma (gráfico 3).

Objectivo 2. Avaliar em que situações são pedidos ECD e análise dos respectivos resultados.

Na maioria dos processos, encontrava-se objectivamente descrito, a orientação diagnóstica dos ECD.

Análises Clínicas

Todos os doentes realizaram análises de doseamentos hormonais (TSH e T4L) e da auto-imunidade tiroideia (pelo menos um anticorpo), para sua classificação no estudo. Também fizeram ecografia tiroideia não só por ser considerado o método mais sensível para comprovar o diagnóstico de BMN, (2) mas também por ser o método imagiológico menos dispendioso e menos invasivo.

As análises relativas ao doseamento hormonal da tiróide já foram interpretadas no ponto 1.2. do objectivo 1.

Dos resultados das análises, 52% dos doentes tinha pelo menos um anticorpo positivo, o que pode ser indicador de um contributo importante da auto-imunidade tiroideia (tabela 1). Considera-se relevante que 83,3% dos doentes com uma das formas de hipotiroidismo tinha auto-imunidade positiva, o que pode indiciar que fenómenos de tiroidite tenham estado na origem desta patologia (tabela 3).

Exame por técnicas radioisotópicas

As cintigrafias da tiróide foram realizadas em 55 doentes (52,9%) e, pela análise dos processos, fica-se com a convicção de que, a maioria destas, foram pedidas pelo Médico de Família.

Analisando as respostas de médicos europeus em Bonnema et al, (53) quando inquiridos quanto ao modo de actuação num “caso-tipo” de bócio, de uma mulher com 42 anos, sem sinais clínicos de malignidade ou de disfunção tiroideia, 76% teriam requisitado a cintigrafia. Os médicos americanos com o mesmo questionário pediam em 24%. (52)

A realização da cintigrafia da tiróide reveste interesse, sobretudo, em doentes com a TSH abaixo dos valores normais, pois permite analisar a função tiroideia e detectar áreas de funcionamento autónomo. (2,4) Com base no padrão de captação de radionuclídeo, os nódulos podem ser classificados em quentes ou frios. A maioria dos nódulos são frios (77-94%), e destes, apenas uma pequena minoria é maligna; logo, o valor preditivo de nódulos hipofuncionantes em relação ao potencial de malignidade é baixo. A especificidade do diagnóstico é ainda mais reduzida em nódulos pequenos (<1cm), que podem não ser identificados cintigraficamente. (2)

No estudo, verifica-se que a cintigrafia revelou a presença de nódulos quentes, em 24 doentes (43,6%), isoladamente ou coexistindo com nódulos frios. Mas, este exame não manifestou utilidade diagnóstica em 27 doentes (49,1%), em relação aos quais a cintigrafia não revelou alterações em 20%, foi inconclusiva em 1,8%, encontrou nódulo(s) frio(s) em 25,5% e tiroidite em 1,8% (tabela 4). Mesmo nos casos em que coexistiam nódulos quentes e frios, 75% foram adicionalmente investigados, ou seja, o facto de terem feito cintigrafia não obviou a que tivessem de se submeter a PAAF.

Assim sendo, poder-se-á questionar o uso da cintigrafia, como abordagem de primeira linha, uma vez que, de acordo com a AACE/AME Task Force on Thyroid

nodules, (2) a avaliação da TSH e a ecografia da tiróide permitem diagnosticar correctamente os nódulos autónomos. A PAAF confirma, na maioria dos casos, se se trata de um nódulo maligno ou benigno, com uma boa sensibilidade (83%) e especificidade (92%). A única ressalva refere-se a áreas com défice em iodo em que os níveis de TSH podem situar-se dentro dos níveis normais, mesmo na presença de nódulos quentes, devido à baixa síntese de hormonas pela glândula tiroideia, pela depleção em iodo. Além disso, em fases precoces, o tecido autónomo pode não ser suficiente para suprimir os níveis de TSH e o seu reconhecimento precoce pode permitir uma gestão diagnóstica e terapêutica.

É, ainda, importante referir que, confrontando os resultados das análises da autoimunidade tiroideia (tabela 1) com os da cintigrafia da tiróide (tabela 4) verifica-se que apenas houve um diagnóstico imagiológico de tiroidite e que 50% dos doentes apresentava pelo menos um anticorpo positivo. Tal pode ser explicado pelo facto de a tiroidite ter sido transitória e que, entre o tempo que mediou a doença aguda e a ida à consulta, o processo se tenha resolvido ou modificado.

Em conclusão, a classificação exacta do distrito da Guarda em área com ou sem défice em iodo, determinará da pertinência ou não do pedido de uma cintigrafia da tiróide, exame dispendioso, sendo que, na ausência daquele défice, sempre evitaria submeter-se o doente a um exame desnecessário para o diagnóstico. Também a interpretação adequada dos níveis de TSH está dependente da classificação anteriormente mencionada.

A cintigrafia afigura-se, pois, um exame de segunda linha que, por isso, ser realizado, apenas, verificadas que sejam as condições supra referidas. (2,4)

Técnicas Histopatológicas

No estudo, constatou-se que somente mais três doentes realizaram cintigrafia relativamente ao número dos que se submeteram a PAAF, o que se poderá explicar pelo facto do maior número de pedidos ter provindo do Médico de Família.

O grupo etário dos 40-59 anos foi o que mais exames realizou (quer PAAF, quer Cintigrafia) (figura 3), sendo que, é entre os 35-49 que se verificam os três maiores picos de incidência do cancro da tiróide, de acordo com as estatísticas nacionais de incidência desse tipo de cancro no Reino Unido. (66) Daí se justificar aquela maior preocupação na exclusão de patologia maligna.

Ausência de ECD

Não se realizaram nem Cintigrafia, nem PAAF, em 28,8% dos casos, sendo esse facto mais notório em doentes idosos (figura 3), devido à menor incidência de malignidade, como referido anteriormente. Mas, é de notar que a respectiva vigilância continua a ser feita ecograficamente.

Objectivo 3. Avaliar qual o tratamento instituído e em que situações.

Tratamento médico

Dos doentes em eutiroidismo, 64,4% tomaram/tomam levotiroxina isoladamente (figura 4). De acordo com o mesmo questionário com o “caso-tipo” de BMN, acima

mencionado, 52% dos médicos europeus e 56% dos americanos teriam optado por este tratamento. (52,53)

O tratamento supressivo com levotiroxina não é consensual: segundo a ATA (4) o tratamento supressivo da TSH de nódulos tiroideus benignos não está recomendado em populações sem déficit em iodo. A AACM/AME Task Force on Thyroid Nodules (2) apresenta, por um lado, recomendações quanto ao uso desse tratamento: em doentes em áreas com déficit em iodo ou em doentes jovens com nódulos pequenos ou em BMN sem evidência de autonomia funcional. Por outro lado, refere, ainda, restrições ao uso do mesmo em bócios e nódulos grandes, principalmente na presença de sinais ou sintomas de nódulos hiperfuncionantes ou lesões clínicas suspeitas ou citologicamente inadequadas, em mulheres pós-menopáusicas ou em homens com mais de 60 anos, em doentes com osteoporose, doença sistémica ou doenças cardiovasculares. Wesche et al (54) não recomenda, de todo, o uso de levotiroxina como tratamento supressivo, pelos efeitos secundários (mesmo em mulheres pré-menopausicas), pela redução do volume tiroideu só se manter enquanto se toma a medicação, pelo tratamento prolongado, pela eficácia modesta, pela exposição prolongada a níveis de TSH suprimidos, o que levanta preocupações quanto à segurança deste tratamento em doentes com bócio multinodular não-tóxico (BMNNT), sendo que existe uma alternativa mais atractiva: o ^{131}I (que será abordada adiante).

Uma possível explicação para o efeito da levotiroxina é que a resposta fisiopatológica ao tratamento supressivo pode ser “previsível”, porque tanto o tecido nodular como paranodular proliferam autonomamente, isto é, independentemente da TSH, como outras neoplasias benignas. (3)

Assim, coloca-se a questão: faz sentido usar a levotiroxina como terapêutica frenadora em doentes eutiroideus? Perante as “guidelines” e os estudos referidos, esta utilização parece ser excessiva, devendo rever-se esta situação ou investigar-se melhor, de modo a fundamentar o seu uso.

A figura 4 mostra que todos os doentes com hipotiroidismo subclínico foram medicados, o mesmo não acontecendo em 6 dos 16 doentes com hipertiroidismo subclínico. Lauberg et al (55) concluem que, com o tratamento, muitos não vão notar diferença, mas entre 25 a 50% vão sentir melhoria do estado geral, o que se traduz, também, numa melhor capacidade de memória. Os factores de risco aterosclerótico melhoram, ligeiramente, com tratamento, em doentes com hipotiroidismo subclínico.

Doentes com hipertiroidismo subclínico têm três vezes mais risco de desenvolverem fibrilhação auricular e as mulheres pós-menopáusicas têm risco aumentado de osteoporose. (55)

Todavia, este assunto não é consensual, sendo necessária mais investigação que fundamente a melhor atitude a tomar em relação a estes doentes. (55,56)

Tratamento cirúrgico ou equivalente

A AACM/AME Task Force on Thyroid Nodules (2) preconiza o tratamento com ¹³¹I em doentes hipertiroideus com um adenoma hiperfuncionante ou BMNT. Recomenda, por um lado, que o tratamento deve ser feito em doentes com bócios pequenos (volume<100mL) ou sem suspeita de malignidade ou com antecedentes de tireoidectomia ou se o risco cirúrgico for elevado. Por outro, adverte para o facto de este tratamento não ser de primeira linha quando há sintomas compressivos ou em

bócios grandes; está contra-indicado em grávidas e deve ser usado com precaução em idosos, sobretudo se cardíacos.

De acordo com Derwahl et al (3) o ^{131}I é o tratamento de escolha em muitos centros, com uma eficácia entre 80-100%, na maioria das vezes com uma única dose. Mencionam ainda que este tratamento não só trata o hipertiroidismo, como também provoca uma diminuição do volume da tiróide. Nygaard et al (57) verificaram que 52% dos doentes ficaram curados em três meses após o primeiro tratamento com ^{131}I em BMNT; 92% estavam curados com um ou dois tratamentos. O volume tiroideu médio foi reduzido em 43% e o hipotiroidismo apenas apresentado por 14% dos doentes em 5 anos após o tratamento. Consideram, portanto, que o BMNT deve ser o tratamento de escolha nestes doentes.

Apesar de a AACM/ACE Task Force on Thyroid Nodules (2) ser omissa, há estudos que recomendam o tratamento em ^{131}I em BMNT. (54,58) Wesche et al (54) realizaram um estudo que pretendia comparar a eficácia da levotiroxina com ^{131}I , onde se demonstrou a maior eficácia deste último: 97% responderam ao tratamento, verificando-se uma diminuição de 46% no volume tiroideu, enquanto que com levotiroxina, 43% dos doentes responderam ao tratamento com uma diminuição de 22%, dois anos após o tratamento. É certo que, no referido estudo, a taxa de hipotiroidismo após o tratamento com ^{131}I foi de 45% (embora este possa ter sido sobrestimado, por causa dos hipotiroidismos transitórios), mas em Nygaard et al, (58) o risco cumulativo de hipotiroidismo após 5 anos do tratamento com ^{131}I foi de 22%, no qual a dose de irradiação usada foi menor. Logo, a dose usada está correlacionada

com o risco de efeitos secundários, como hipotiroidismo, tirotoxicose, doença de Graves-Basedow e tiroidite induzida pela radiação. (54,58)

No estudo, apenas um doente foi tratado com ^{131}I , talvez, porque 9 dos 13 doentes (64,3%) tiroidectomizados apresentavam sintoma(s) compressivo(s) ou associados ao aumento de volume (tabela 7). Uma outra explicação poderá ser o facto de se tratar de um Hospital Distrital e haver mais facilmente acesso à cirurgia.

Foram feitos estudos epidemiológicos que demonstraram que não há risco aumentado de cancro ou leucemia em doentes tratados por BMNT e Bócio Multinodular Não Tóxico (BMNNT). (2,57,58) Mas, Derwahl et al (3) citam um estudo em que houve um aumento de 0,5% do risco de desenvolver cancro da tiróide, em doentes com BMNNT, tratados com mais de 65 anos; este tratamento foi efectuado em BMN grandes, o que não está preconizado pela AACM/ACE Task Force on Thyroid Nodules; por isso é difícil generalizar este facto para os BMNNT pequenos; também se podia tratar de um cancro de tiróide oculto. São, por isso, necessários mais estudos em BMN pequenos para se avaliar aquele risco.

É importante avaliar o risco de hipotiroidismo em estudos de “follow-up” mais longos e o de recorrência, para comparação de eficácia com o tratamento cirúrgico.

Em suma, o tratamento com ^{131}I em BMNT e em BMNNT é uma alternativa eficaz ao tratamento farmacológico destas patologias, que deve ser divulgado e incentivado.

No estudo, realizaram-se tiroidectomias em 12,5% dos doentes, percentagem superior à encontrada no questionário sobre gestão do BMNNT supra-referido de

Bonnema et al, (52,53) no qual 10% dos médicos europeus e 6% dos médicos americanos escolheram este tratamento.

Na tabela 7 verifica-se que dos 13 doentes que realizaram um dos tipos de tiroidectomia, 3 apresentavam sintoma(s) compressivo(s), 6 tinham sintomas que se poderiam associar ao crescimento de nódulos (dor, palpação e aumento de tamanho) e 4 estavam em hipertiroidismo. Os motivos pelos quais foram realizadas as tiroidectomias estão conformidade com as recomendações da ACCM/ACE Task Force on Thyroid Nodules. (2) Nos doentes com hipertiroidismo que foram operados, caso os bócios fossem pequenos, teriam indicação para fazer tratamento com ^{131}I , sendo que os possíveis efeitos iatrogénicos seriam menos graves que os advenientes da tiroidectomia. (2)

Dos 4 doentes que efectuaram tiroidectomia parcial, 1 recorreu. De acordo com Nygaard et al, (58) após a cirurgia, os bócios recorrem em pelo menos 10-15%, independentemente da toma de levotiroxina após a cirurgia. Derwahl et al (3) também referem um estudo com recorrência em 40% dos doentes, 30 anos após tiroidectomia subtotal.

Objectivo 4. Averiguar a prevalência dos principais factores de risco associados ao desenvolvimento de BMN e possíveis correlações entre estes e auto-imunidade tiroideia.

Idade

A idade média de diagnóstico dos doentes em estudo é de 50,3 anos e o grupo etário mais prevalente é dos 40-59 anos (41,35%) (tabela 8), o que está apenas

parcialmente de acordo, como a literatura encontrada, sobre o assunto, como será mencionado abaixo.

Os doentes em estudo têm, em média, cerca de 10,1 anos de evolução de BMN, o que permite concluir que, a amostra é, sobretudo, relativa a doentes que já eram seguidos na consulta externa.

A menor prevalência de doentes (26,92%) no grupo etário dos 16-39 anos poderá por um lado, sugerir que o pico de diagnósticos da doença é na faixa dos 40-59 anos, ou, por outro, ser uma consequência do envelhecimento populacional no distrito da Guarda. (67)

Em regiões com diminuição do teor em iodo, tem-se verificado um aumento da prevalência de bócio multinodular, correlacionável com o aumento de idade. (6)

Segundo Lafrota et al, (20) a prevalência bócio nodular e difuso, em adultos jovens que participaram no inquérito de Pescopagano (área com défice em iodo) foi de 30% e aumentou para 75% no grupo entre os 55-65 anos, sendo que o bócio nodular correspondia a cerca de um terço do total. Em Knudsen et al, (6) em áreas com défice moderado em iodo, há um aumento dos volumes tiroideus até, aproximadamente, aos 40 anos, não havendo aumento após esta idade. Em áreas sem défice de iodo, a tendência foi para haver uma diminuição no volume de tiróide após os 40 anos. Por outro lado, Knudsen et al, (22) numa população com défice “borderline” em iodo, verificaram, ecograficamente, um aumento da prevalência de multinodularidade de 19%, em mulheres com 41 anos, para 45%, em mulheres com 71 anos, e de 7%, em homens com 42 anos, para 22%, em homens com 71 anos. Em Phitayakorn et al (9)

houve um aumento significativo do risco de desenvolvimento de bócio nodular grande em doentes com 40 anos ou mais.

É de referir, contudo, que há também um peso significativo na relação entre aparecimento de bócio, idade e hereditariedade, que será discutido adiante.

Knudsen et al (6) demonstram, ainda, que um subgrupo de mulheres, principalmente a partir dos 50 anos, é responsável por um aumento na prevalência de bócio, o que se poderia também aplicar ao presente estudo uma vez que, 97,1% dos doentes são do sexo feminino. (tabela 8)

A AACM/AME Task Force on Thyroid Nodules (2) refere que os nódulos são mais comuns em idosos e, neste estudo, apesar de esse grupo etário (60-85 anos) não ser o mais prevalente (31,73%), continua a ser superior ao dos adultos jovens (16-39 anos) (26,92%) (tabela 8).

Salienta-se também que a maioria dos estudos, constata uma diminuição da prevalência de bócio acima dos 70 anos, (6) o que está de acordo com a tendência verificada no grupo etário dos 60-85 anos (31,73%) por comparação com o grupo etário dos 40-59 anos (41,35%) (tabela 8).

Além disso, observando a tabela 10, há um aumento da hiperfunção tiroideia com a idade do grupo etário dos 16-39 anos (25%) até ao dos 40-59 anos (37,2%), havendo uma ligeira diminuição no grupo etário dos 60-85 anos (30,3%), o que está parcialmente de acordo com a literatura. (1) Também não se verificou um aumento da auto-imunidade tiroideia com o aumento de idade, havendo um pico no conjunto dos grupos etários dos adultos jovens (16-39 anos) e adultos (40-59 anos) (tabela 11). Estes

dados, também reflectem a maior prevalência de doentes do grupo etário entre os 40-59 anos.

Não houve relação com significado estatístico entre a média da idade de diagnóstico, média da idade actual e duração do BMN e auto-imunidade tiroideia (tabela 9).

Sexo

Na tabela 8, verifica-se uma predominância do sexo feminino (97,1%), relativamente ao sexo masculino, (2,9%) o que é consensualmente aceite. (1-4,6-8) Há uma excepção: quando a ingestão de iodo é alta, a prevalência de bócio em idosos é semelhante em ambos os sexos. (8)

Além disso, deve ressaltar-se que os homens possuem, na generalidade, volumes de tiróide maiores do que as mulheres, mas há uma maior proporção destas que desenvolve crescimento da glândula tiroideia quando expostas a défice em iodo, por exemplo. (6)

Logo, o estado de iodo na região é também importante na análise da relação sexo e BMN. (6)

As razões que poderão estar por trás desta predominância no sexo feminino, ainda, não foram completamente clarificadas. Em Knudsen et al (6) uma das possíveis explicações prende-se com a correlação entre volume de tiróide e massa magra corporal. Outras explicações são sugeridas por Furlanetto et al (8) designadamente, o aumento de susceptibilidade para doença tiroideia auto-imune, mesmo se subclínica; a

gravidez que pode aumentar as necessidades em iodo, levando a um maior risco de crescimento da glândula tiroideia e a presença de uma maior quantidade de estrogéneos, o que pode ter efeitos, directos ou indirectos, no crescimento da célula folicular da tiróide e/ou função.

Não houve relação com significado estatístico entre o sexo feminino e auto-imunidade, mas verifica-se uma tendência nesse sentido, uma vez que 50,5% das mulheres têm auto-imunidade positiva (tabela 9). No sexo masculino, não podemos afirmar se essa tendência se mantém ou inverte, pois existem apenas três homens na amostra.

Raça

No estudo, verificou-se que 99% dos doentes eram de raça caucasiana (tabela 8), não sendo possível tirar ilações relativamente à influência desta variável no desenvolvimento de BMN. Esta proporção entre doentes caucasianos e negros, parece reflectir a sua distribuição real no Distrito da Guarda.

Phitayakorn et al (9) verificaram que os doentes Afro-Americanos tinham 3 a 4 vezes mais risco de desenvolver um bócio nodular grande que os outros doentes não-Afro-Americanos, independentemente de outras variáveis epidemiológicas. Referem também que há estudos que demonstram a existência de uma maior incidência de bócio em doentes com ancestralidade Africana, em zonas com e sem défice em iodo. Concluem, assim, que estes resultados apoiam a teoria de que os factores genéticos são importantes na regulação do tamanho da tiróide, independentemente da ingestão de iodo e outros factores ambientais.

Pelas razões apontadas, não foi possível tirar conclusões acerca disso, neste estudo.

IMC

De acordo com a tabela 8, a amostra em estudo era sobretudo constituída por doentes não obesos (82,7%), o que não se encontra em conformidade com os resultados de Phitayakorn et al. (9) Segundo este, os doentes com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ têm 3 vezes mais risco de desenvolver um bócio nodular grande. As explicações para tal estão relacionadas com a possibilidade de doentes com IMC aumentado terem mais espaço entre o pescoço e o peito para armazenar um bócio nodular grande; ou, ainda, com a produção de hormonas endógenas devido ao aumento do tecido adiposo que estimula o crescimento tiroideu. Destas, o estrogéneo é, talvez, a mais importante.

Segundo Sari et al, (10) a obesidade pode ser uma das representações fenotípicas de uma predisposição genética, pois o estudo efectuado revelou uma maior prevalência de bócio em mulheres obesas.

Assim sendo, esperar-se-ia encontrar uma maior proporção de mulheres obesas na amostra em questão. O facto de tal não ter acontecido pode estar relacionado com a existência de outros factores, que possam ter um peso mais importante no desenvolvimento do BMN do que a obesidade.

Não houve relação com significado estatístico entre o IMC e auto-imunidade tiroideia (tabela 9).

Gravidez

Nenhuma mulher estava grávida no momento do diagnóstico (tabela 8), mas, mesmo assim, não se pode afirmar que a gravidez não foi o factor desencadeante ou agravante. (2)

De acordo com a AACM/AME Task Force on Thyroid Nodules (2) e com Kung et al, (7) a gravidez está associada ao aumento do tamanho de nódulos pré-existentes e ao aparecimento de novos nódulos, possivelmente devido a um balanço de iodo negativo na gravidez. E este ocorre porque na gravidez há um aumento das necessidades de tiroxina para que a mãe mantenha um metabolismo normal, dá-se uma transferência de iodo da mãe para o feto e crê-se que haja uma perda aumentada de iodo através do rim, devido a um aumento da clearance renal de iodeto. (48,49) Além disso, há igualmente um aumento dos níveis de gonadotrofina coriónica humana e estrogéneo que influencia também o referido balanço negativo. (9,48) Os estrogéneos amplificam ainda a resposta proliferativa aos factores promotores do crescimento. (3) De facto, segundo a WHO/UNICEF/ICCIDD, (65) a ingestão diária de iodo recomendada para grávidas e mães a amamentarem aumenta de 150 (em adolescentes acima dos 12 anos e adultos) para 250 µg.

Apesar de, neste estudo, não ter sido feita a diferenciação entre mulheres nulíparas e múltíparas, trata-se de uma limitação relativa, pois o aumento de volume de tiróide das múltíparas, relativamente às nulíparas, parece permanecer durante anos, mas provavelmente não durante toda a vida, uma vez que as nulíparas podem ter esse crescimento numa fase mais tardia. (6)

Em suma, mais uma vez, é fundamental classificar o distrito da Guarda como zona com ou sem défice em iodo, pois se se assegurar que as grávidas têm uma ingestão adequada em iodo está-se a fazer prevenção primária ao nível da saúde materno-fetal e evitam-se custos socioeconómicos. Se necessário, há autores que recomendam a suplementação em iodo, mediante monitorização. (6,48,49)

Exposição à radiação

Apenas 3 doentes (2,9%) foram expostos a radiação (tabela 8); nestas circunstâncias, a exposição a radiação não parece ter tido influência no desenvolvimento de BMN, nem houve relação com significado estatístico entre a exposição a radiação e auto-imunidade (tabela 9).

Não foi encontrada nenhuma explicação fisiopatológica para o efeito da radiação no desenvolvimento de BMN.

Consumo tabágico

Na generalidade, é consensual haver uma possível associação entre BMN e o consumo tabágico. Todavia, essa associação parece ser mais forte em áreas com défice em iodo, (1,6,12) pois o efeito do consumo tabágico no volume da tiróide parece ser dependente da quantidade de iodo ingerido. (15)

Apenas 9 doentes (8,7%) eram fumadores (tabela 8) ou já tinham apresentado um consumo prévio regular e a média do consumo em UMA é de 8,9. Deste modo, pode afirmar-se que, em média, se tratam de fumadores com uma exposição ligeira ao fumo do tabaco. Há autores que demonstraram uma tendência para um risco aumentado

(14,15) ou mesmo uma relação (11) entre doentes com BMN e fumadores severos. Não é fácil tirar, uma vez que esta classificação é, maioritariamente, feita em grama. (12,15)

Devido ao baixo número de doentes fumadores, é difícil estabelecer correlações entre função tiroideia e consumo tabágico; todavia, verifica-se uma tendência para a disfunção tiroideia, nomeadamente hipertiroidismo, nestes doentes, o que está de acordo com Bjørn et al. (68) Neste sentido, Christensen et al (14) afirmam que o fumo do cigarro pode ter dois efeitos calorigénicos opostos: aumentar a formação de triiodotironina em detrimento da formação de triiodotironina reversa e ser goitrigénico (devido ao tiocianato). Este último é um produto de degradação da cianina no tabaco, que se mostrou actuar como o goitrigéneo major do fumo do tabaco. (1,6,12) O tiocianato impede competitivamente a captação e organificação do iodo. É discutível o papel da nicotina, da deiodinase e benzopireno neste processo. (6,9,15) Uma outra explicação poderá residir na estimulação simpática da tiróide. (13)

Salienta-se, ainda, o facto de o bócio poder ser parcialmente reversível, sobretudo em pessoas jovens (6) e, tendo em consideração que o consumo tabágico se pode considerar com um gatilho do aumento da glândula tiroideia, (6,9) trata-se de um factor alvo de acções de prevenção.

Não houve relação significativamente estatística entre o consumo tabágico até ao momento do diagnóstico e a auto-imunidade (tabela 9).

Concluindo, a relação tabaco-bócio ocorre principalmente em fumadores severos; o facto de alguns autores terem comprovado que os bócios induzidos pelo tabaco são

parcialmente reversíveis, sobretudo em jovens, é um dado importante para o incentivo da cessação tabágica nestes doentes. (6,68) Estar-se-á também a prevenir outro tipo de patologias, pulmonares e cardiovasculares, associadas ao consumo tabágico, e a evitar custos socioeconómicos subsequentes à evolução dessas patologias. (6)

História familiar de patologia tiroideia

Para o desenvolvimento de bócio actuam factores ambientais e genéticos. (16) Relativamente a estes últimos, há duas regiões cromossómicas, com grande probabilidade de exercerem alguma influência, como sendo região MNG-1, no cromossoma 14q e a região Xp22, entre outras. (1,16-18) Hansen et al (19) demonstraram ainda que a contribuição génica em nódulos múltiplos era de 77%; segundo Derwahl et al (3) esta contribuição ascende a 82%.

Na amostra, a prevalência de história familiar positiva é de 45,2% (tabela 8), o que pode ser indicador de “clusters” em algumas famílias da Guarda.

Se se analisar a distribuição por graus de parentesco, 24,4% dos membros de família pertencem ao mesmo grau de parentesco (20,9 % irmã e 3,5% irmão), o que pode revelar influência genética no desenvolvimento da patologia, pois ambos, à partida, foram sujeitos às mesmas condições ambientais (tabela 12).

Além disso, 57,3% dos familiares eram aparentados em 1º grau com os doentes (25,2% com mãe, 1,7% com pai, 14,8% com filha, 7,8% com prima em 1.º grau e 7,8% com tia em 1.º grau) e 18,2% em segundo (2.º) grau (2,6% com sobrinho, 9,6% com sobrinha, 4,3% com avó e 1,7% com neta) (tabela 12). Como tal, não foram sujeitos, a priori, às mesmas condições ambientais. Mas, há que ressaltar que os “clusters” familiares de bócio têm normalmente um padrão de transmissão hereditária

autossómico dominante e que há uma interacção entre factores ambientais e genéticos no aparecimento de bócio, sendo que os primeiros servem de estímulo para os segundos. Clinicamente, constata-se, ainda, que o desenvolvimento de BMN nestas famílias, ocorre, frequentemente, numa idade mais precoce. (16) Ora, apesar de não se conhecer a idade de descoberta do BMN dos familiares, nem o número exacto de membros afectados numa família para se afirmar que se trata de um cluster, nem se ter realizado a análise dos genes que mais provavelmente estão implicados nesta patologia, há que reconhecer que, em 45,2% dos doentes com história familiar positiva, 75,5% dos familiares destes são parentes do 1.º ou 2.º grau.

De acordo com a tabela 12, os membros de família dos doentes que, com mais frequência, apresentaram patologia tiroideia pertencem ao sexo feminino, o que vai ao encontro da predominância da patologia neste sexo. (1-4,6-8) Aliás, segundo Krohn et al (1) este predomínio no sexo feminino, juntamente com os “clusters” familiares, são os argumentos “major” que sugerem a existência de influência genética em bócios eutiroideus.

Apesar de não ter havido relação com significado estatístico, 59,6% dos doentes com história familiar positiva até ao momento do diagnóstico apresentavam auto-imunidade tiroideia positiva (tabela 9), o que poderá ser indicativo de clusters com uma influência auto-imune genética.

Recomenda-se o estudo genético, para identificação concreta dos “clusters” familiares e para verificar se a auto-imunidade é relevante do ponto de vista genético.

Uso de contraceptivos hormonais

O uso de contraceptivos orais parece ter um efeito protector no que respeita ao desenvolvimento de BMN, o que pode afigurar-se surpreendente, pois os estrogéneos estão relacionados com aumento da prevalência de BMN, como aliás já foi referido. Uma das explicações prende-se com a possibilidade de supressão de metabolitos estrogénicos que têm um efeito tóxico na tiróide, metabolitos esses que não estão envolvidos no metabolismo do etinilestradiol dos contraceptivos orais (CO) e que induzem alterações na morfologia da tiróide e aumentam a apoptose (exemplo 17 β -estradiol); outra explicação tem a ver com o facto da estrutura das hormonas luteinizante e folículo estimulante ser semelhante à da TSH, estimulando os TSHr: ao consumir CO, há menos estimulação dos TSHr exercida pelas referidas hormonas, havendo, por isso, diminuição do volume da tiróide. (6,23)

Segundo a tabela 13, no grupo etário dos 60-85 anos 90,3% nunca usaram contraceptivos hormonais, o que poderá significar uma conotação mais negativa relativamente ao uso de métodos anticoncepcionais. Esta percentagem baixa para os 46,4% no grupo etário dos 16-39 anos.

O consumo de contraceptivos hormonais, apesar de não ter impedido o aparecimento da doença, pode ter retardado a sua progressão, embora tal não possa ser confirmado neste estudo.

Não houve relação estatisticamente significativa entre o uso de contraceptivos hormonais até ao momento do diagnóstico e a auto-imunidade (tabela 9), o que se

poderá justificar com o facto de a amostra de doentes não só ser reduzida, como também carecer de doentes mais jovens (50-60 anos).

Assim sendo, tendo em consideração que os contraceptivos hormonais têm uma acção protectora no desenvolvimento de bócio, (6) a escolha de um contraceptivo hormonal *versus* método de contracepção físico, numa zona com défice em iodo, talvez possa ser uma boa opção (excluem-se as doentes com contra-indicações para a contracepção hormonal).

Consumo alcoólico

A relação entre BMN e álcool não é um achado constante. (9)

As razões para um efeito protector do consumo de álcool na patologia da tiróide ainda estão por determinar, mas as hipóteses avançadas são o efeito citotóxico directo nas células tiróideias (6,9,13) ou o elevado teor em iodo em bebidas alcoólicas, o que poderá prevenir o bócio em doentes com défice em iodo subclínico. (9)

Os efeitos protectores do álcool verificam-se, sobretudo, em doentes com um consumo moderado ou acentuado, (6,13) havendo mesmo dois estudos (9) que demonstraram uma associação entre menor volume de tiróide e prevalência de bócio em doentes que têm um consumo de álcool acima das oito bebidas semanais. Ora, no presente estudo, apenas 5 doentes (4,8%) consumiam regularmente álcool até ao momento do diagnóstico, o que corresponde, em média, a cerca de um copo de vinho/dia, o que provavelmente é indicativo de um consumo insuficiente para que haja um efeito protector.

Não houve relação significativamente estatística entre o consumo alcoólico até ao momento do diagnóstico e a auto-imunidade (tabela 9).

Objectivo 5. Avaliar a prevalência de doentes com BMN e, concomitantemente, com outra patologia endócrina e/ou imunológica, tentando estabelecer correlações.

Houve um espectro de 10 doenças diferentes encontradas e/ou associadas nos doentes com bócio multinodular (tabela 14), embora, no total, haja apenas 34 doentes com patologia associada, o que condiciona as ilações tiradas.

Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus e doença tiroideia são duas endocrinopatias comuns, observadas na população adulta. Dado que a insulina e as hormonas tiroideias estão ambas envolvidas no metabolismo celular, o excesso ou défice de uma delas, afecta o funcionamento da outra. (27)

A patologia mais frequente foi a DM2 (19,2%), apesar de alguns doentes com BMN pertencerem à consulta externa de Medicina Interna destinada à Diabetes, o que pode ter influenciado o número de doentes com DM2 na amostra. Silva et al (25) referem um estudo em que 256 doentes tinham DM: 51,6% apresentavam patologia da tiróide e destes 56,5% tinham DM2; menciona ainda um outro estudo em que a prevalência de hipotiroidismo primário e hipertiroidismo foram descritos, respectivamente em 3 a 6% e em 0,3% dos doentes com DM2. Ora, no presente estudo, tal não se verificou,

havendo 4 e 3 doentes com uma das formas de hiper e hipotiroidismo, respectivamente (tabela 15).

A percentagem de doentes com DM1 foi somente de 1%, inferior à bibliografia encontrada: Silva et al (25) referem que o hipotiroidismo primário está presente em 12 a 24% das mulheres e em 6% dos homens e que a prevalência de hipertiroidismo é menor (1,7%) em doentes com DM1 – dados concordantes com a tendência observada em Souza et al; (26) no presente estudo, houve apenas um doente com DM1 e este era eutiroideu (tabela 15). A baixa percentagem de doentes com DM1 encontrada pode-se justificar com o facto de a DM1 aparecer numa idade mais precoce, quando a amostra em estudo apresenta uma idade média no momento do diagnóstico é de 50,3 anos de idade; ou pelo facto de ainda não ter decorrido tempo suficiente para que os doentes com DM1 apresentassem também patologia tiroideia.

Os doentes com DM1 correm mais risco de desenvolver doenças da tiróide auto-imunes, podendo esse facto ser explicado, em parte, pela presença de genes de susceptibilidade compartilhados com a DM como com as patologias da trióide (sistema HLA e gene CTLA-4). (25) De facto, foi encontrada uma prevalência significativa de auto-imunidade tiroideia em diabéticos do tipo 1. (24,26,29,31) Estudos recentes têm sugerido a possibilidade dos anticorpos anti-tiroideus serem preditores de doença tiroideia em doentes com DM1 e, neste sentido, recomendam o doseamento anual nestes. (26)

Em conclusão, o rastreio de patologia tiroideia em doentes adultos com DM é importante pois permite o diagnóstico e tratamento da mesma, impedindo, no

hipotireoidismo, o aparecimento de dislipidemia e no hipertireoidismo que a intolerância à glicose se agrave, bem como o desenvolvimento de osteoporose e de fibrilhação auricular. (25) Aliás, Jaeger et al (29) e Hanukoglu et al, (30) devido à elevada prevalência de patologias auto-imunes encontrada em diabéticos e familiares, recomendam também que o rastreio de doenças auto-imunes se estenda aos outros membros da família. Dunn et al, (28) em relação aos doentes DM1, sugerem que esse mesmo rastreio seja feito através da medição da TSH, após o episódio de diabetes inaugural e quando há mau controlo da mesma.

Poliartrite

A segunda patologia mais frequentemente associada à patologia tiroideia foi a poliartrite 4,8% dos doentes, sendo que destes 2,9% apresentavam AR. Tal está em concordância com o verificado por Soy et al, (35) que ao avaliarem a frequência de doenças reumáticas em doentes com doença tiroideia auto-imune, constataram que em 40 doentes, que quatro possuíam artrite inflamatória e desses, dois possuíam artrite reumatóide. Existem também estudos que revelam uma percentagem maior que varia de 5,1%, (36) 10,9%, (34) a 19,5% (32) de disfunção tiroideia em doentes com AR.

Uma explicação para a coexistência de duas ou mais patologias auto-imunes num indivíduo é o microquimerismo, que corresponde à presença de um pequeno número de células fetais na mãe, assim como de células maternas no feto. (37) Outra possibilidade, poderá ser a relação especulativa que existe entre AR com doenças auto-imunes, descrita entre a AR e os polimorfismos do gene CTLA-4. (24)

Contrariamente ao demonstrado por alguns autores alguns autores (32-34,36) que demonstram uma predominância do hipotireoidismo em doentes com AR, neste estudo, dos três doentes com AR, 2 apresentavam-se em eutiroidismo e 1 em hipertireoidismo subclínico.

Não houve significado estatístico na relação entre AR e auto-imunidade tiroideia no presente estudo (tabela 16).

Concluindo, Chan et al (34) recomendam o rastreio da auto-imunidade tiroideia em doentes com AR; seria interessante verificar se se justifica o rastreio de AR em doentes com patologia tiroideia.

Síndrome de Sjögren

A percentagem de doentes com SS foi de 1,9%, inferior ao encontrado na literatura: 10-50%, (40) o que se poderá justificar com a existência de uma consulta de doenças auto-imunes, feita por médicos de Medicina Interna.

Não existe relação com significado estatístico entre SS e patologia auto-imune tiroideia, contrariamente ao encontrado por D'Arbonne et al (40) e por Jara et al; (39) estes referem últimos a coexistência frequente entre doentes com SS e tiroidite auto-imune, sendo que o padrão hormonal mais comum foi o hipotireoidismo. Na amostra, nenhum doente se encontrava em hipotireoidismo (tabela 15).

Estudos imunogenéticos sugeriram que ambas as doenças tinham uma predisposição genética comum. (39)

Concluindo, é importante ter presente que, num doente com sintomas de hipotireoidismo (por exemplo, astenia) que não melhoram com a levotiroxina, há a possibilidade deste apresentar SS primário. (38) Além disso, Eriksson (38) defende o rastreio de patologia tiroideia auto-imune em doentes com SS; afigurar-se-ia de maior interesse averiguar se seria pertinente o rastreio de SS em doentes com patologia tiroideia.

Outras patologias imunológicas

Em relação às restantes patologias imunológicas (tabela 14), segundo a bibliografia, esta associação entre patologia imunológica e tiroideia está em muito relacionada com auto-imunidade. (24,39,41-43)

Para uma melhor análise desta possível relação seria interessante um outro estudo dispondo de uma amostra maior que incluísse a análise de anticorpos referentes a essas patologias e análise das auto-imunidades.

Objectivo 6. Saber qual a influência de área de residência e hábitos dietéticos para o desenvolvimento e seguimento do BMN

A área de residência é um importante elemento na avaliação da influência de factores ambientais no desenvolvimento de patologia tiroideia uma vez que mudando de área de residência, do interior para o litoral e vice-versa, pode também mudar o teor de iodo na água, dos solos e a acessibilidade a alimentos ricos em iodo. (63,69)

Os doentes da amostra em estudo residiram, em média, 2,8 anos no litoral e 48,0 anos no interior, até ao momento do diagnóstico. Ora, Vejbjerg et al (45) referem, um estudo em que, numa área com défice severo em iodo, houve redução significativa no volume médio da tiróide em crianças, dois anos depois de uma campanha de iodização do sal. Além disso, após uma campanha de iodização na Suíça, numa zona com défice ligeiro em iodo, a incidência total de hipertiroidismo diminuiu de forma estável até 44% do nível de controlo em 1988/89, exceptuando um aumento de 27% da incidência de hipertiroidismo no 1.º ano. Esta diminuição ocorreu, sobretudo, à custa do BMNT (menos 73%). (50)

Em casa, o consumo de água da rede (69,2%) é superior ao consumo de água engarrafada (51%), o que pode indiciar que os doentes têm bastante confiança na qualidade da água de que são abastecidos. No trabalho, esta situação inverte-se, havendo um maior consumo de água engarrafada (35,6%) comparativamente com o consumo de água da rede (25%) (há 44 doentes aposentados). É ainda de referir que há doentes que consomem ambas as águas, em casa e no trabalho. Todavia, o mais importante relaciona-se com o facto de haver uma maior percentagem de doentes que consome água da rede e que, portanto, ingere uma maior quantidade em iodo (tabelas 18 e 19). Logo, sugere-se que se recomende à população a ingestão de água da rede, em detrimento da engarrafada.

O abastecimento de Trancoso (Barragem do Terrenho) entrou em funcionamento há cerca de 8 anos e o de Sabugal (Barragem da Senhora da Graça) há 2 anos. A população estudada nestes dois abastecimentos tem, pois, períodos relativamente curtos de consumo daquelas águas; contudo, Vejbjerg et al (45) referem ter havido

uma diminuição do volume médio da tiróide, em crianças, dois anos após uma campanha de iodização, o que permite concluir que, apesar de não estarem disponíveis análises anteriores ao início daqueles abastecimentos, aqueles períodos de tempo se deveriam revelar como suficientes para funcionarem como padrão de consumo para teores de iodo.

De acordo com as concentrações da água obtidas (tabelas 18 e 19), pode-se afirmar que as da água da rede analisadas e as de água engarrafada estão dentro dos valores normal baixo, o que talvez se poderá relacionar com a percentagem de doentes com uma das formas de hipertiroidismo encontrada (31,7%) e de eutiroidismo (56,7%) (gráfico 4).

Ao analisar os valores de iodo na água de rede, verifica-se que há desvios-padrão grandes, o que está de acordo com os resultados obtidos por Lu et al. (63) Tal significa que há grandes variações semanais nos valores de iodo.

Na tabela 22, verifica-se que se os doentes ingerirem apenas 1 vez/dia peixe rico em iodo (cavala e bacalhau), com a dieta alimentar sugerida, obtêm os 150 µg diários de iodo preconizados pela WHO/UNICEF/ICCIDD. Em vez disso, se optarem por 1 peixe com menos teor em iodo (salmão) ou carne, o mesmo não se verifica. Como, em média, os doentes comem bacalhau ou salmão 3 vezes/semana, há, pelo menos, 4 dias em que, hipoteticamente, não receberão a quantidade de iodo necessária, sem contar com o facto daqueles ingerirem, em média, goitrigéneos (nabos e brócolos) 2 vezes/semana, de acordo com a época de cultivo.

Há, portanto, necessidade de informar melhor a população acerca dos benefícios de uma dieta rica em iodo e, no caso de não ser possível, aconselhar a suplementação com iodo (se se confirmar, após a medição da concentração urinária média, que o distrito da Guarda é uma zona com défice em iodo).

5. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo, pela própria metodologia, apresenta viés de memória e algumas imprecisões de registo.

Salienta-se que nem todos os anticorpos foram pedidos na fase aguda da doença.

Em relação ao conteúdo do inquérito, não foi avaliada a influência da terapêutica hormonal de substituição, o que teria feito sentido, dada a média de idade na amostra, nem a presença de tiroidite pós-parto, o que poderia ter sido o factor desencadeante do aparecimento de nódulos. Também não foi quantificada a quantidade de água ingerida.

A possibilidade de classificação do distrito da Guarda em zona com défice em iodo, apenas com base na análise da água é algo redutora, pois as quantidades de água ingeridas variam de doente para doente. Outros factores existem que influenciam o teor de iodo ingerido e captado, como os alimentos ricos em iodo, (44,64) os alimentos goitrigéneos (6,9,) e os alimentos, sobretudo os embalados, cuja rotulagem relativa ao conteúdo de iodo não existe. (47) Acresce que se a ração de animais for rica em iodo este vai entrar na cadeia alimentar. Além disso, pode haver variações circanuais na ingestão de iodo. (51)

A colheita de águas da rede foi feita em três meses, tempo máximo disponível, enquanto que o correcto seria obter uma média de valores anuais, pois teria em consideração as variações dos valores de iodo ao longo do ano.

Dado que se desconhece se existem estudos anteriores da análise de iodo na água, não foi possível estabelecer comparações de valores.

Desconhece-se a existência de uma base de dados nacional de alimentos, segundo o teor em iodo, pelo que se utilizou a base de dados nacional dinamarquesa. (64)

Há dificuldade de generalização do estudo para a população, tendo em consideração o tamanho da amostra.

6. SÍNTESE

A amostra é aleatória e o estudo reprodutível.

Com este estudo, constatou-se que a referenciação dos doentes está a ser feita de modo correcto, devem-se reavaliar os ECD e tratamentos efectuados. É de ponderar o rastreio de algumas patologias auto-imunes (DM1, AR e SS). Devem-se informar os doentes dos factores de risco e protectores existentes, bem como dos hábitos dietéticos recomendáveis.

É fundamental classificar esta região no que respeita ao seu teor em iodo, através da excreção urinária média, fazer uma abordagem global do doente e reflectir sobre acções de prevenção primordial nos diferentes grupos vulneráveis. A iodização, em zonas com défice em iodo, tem uma excelente relação custo-benefício e custo-efectividade.

Deste estudo, resultou a sensibilização na ULS-Guarda, para o doseamento regular de iodo nas águas de rede. Este é um elemento-chave de actuação e monitorização, em campanhas de prevenção.

7. SUGESTÕES PARA ESTUDOS FUTUROS

1. Classificar o distrito da Guarda quanto ao teor de iodo, tendo em vista o estudo da suplementação e monitorização dos níveis iodo.
2. Avaliar quais os hábitos dietéticos da população.
3. Efectuar um rastreio de patologias auto-imunes em doentes com patologia tiroideia (AR, SS e DM 1)
4. Analisar do teor em iodo da água, durante o período de um ano, por forma a contemplar as variações dos níveis de iodo.
5. Avaliar a prevalência de clusters familiares na Guarda e elaborar um estudo genético dessas famílias, bem como a presença de auto-imunidade.
9. Caracterização do efeito da terapia hormonal de substituição na patologia da tiróide.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev* 2005;26(4):504-24
2. AACM/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12(1):63-102
3. Derwal M, Studer H. Multinodular goiter: “much more to it than simply iodine deficiency”. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 2000;14(4):577-600
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ et al. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-1214
5. Krohn K, Paschke R. Somatic mutations in thyroid nodular disease. *Mol Genet Metab* 2002;75(3):202-8
6. Knudsen N, Lauberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 2002;12(10):879-88
7. Kung AWC, Chau MT, Lao TT, Tam SCF, Low LCK. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1010-1014

8. Furtalanetto TW, Nguyen LQ, Jameson L. Estradion increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 1999;140(12):5705-11
9. Phitayakorn R, Super DM, McHenry CR. An investigation of epidemiologic factors associated with large nodular goiter. *J Surg Res* 2006;133(1):16-21
10. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clin Endocrinol* 2003;59(2): 258-62
11. Lio S, Napolitano G, Marinuzzi G, Monaco F. Role of smoking in goiter morphology and thyrotropin response to TRH in untreated goitrous women. *J Endocrinol Invest* 1989;12(2):93-7
12. Knudsen N, Bülow I, Lauberg P, Perrild H, Ovesen L, Jørgensen T. High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *J Endocrinol* 2002;175(3):571-76
13. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull* 1990;37(3):249-63
14. Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Melander A. Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58(4):615-8
15. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Carlé A, Laurberg P, Pedersen IB et al. The impact of smoking on thyroid volume and function in relation to a shift towards iodine sufficiency. *Eur J Epidemiol* 2008;23(6):423-9

16. Böttcher Y, Eszlinger M, Tönjes A, Paschke R. The genetics of euthyroid familial goiter. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16(7):314-9
17. Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P et al. Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. *Am J Hum Genet* 1997;61(5):1123-30.
18. Capon F, Tacconelli A, Giardina E, Sciacchitano S, Bruno R, Tasso V et al. Mapping a dominant form of multinodular goiter to chromosome Xp22. *Am J Hum Genet* 2000;67(4):1004-7.
19. Hansen PS, Brix TH, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, Iachine I, Kyvik KO et al. The relative importance of genetic and environmental factors in the aetiology of thyroid nodularity: a study of healthy danish twins. *Clin Endocrinol* 2005;62(3):380-6.
20. Brauer VF, Paschke R. Molecular aetiology of nodular goiter – consequences for therapy? *Zentralbl Chir* 2004;129(5):352-62
21. Latrofa F, Pinchera A. Aging and the thyroid. *Hot thyroidology*; 2005 Julho [cited 7/02/2010]; Volume nº 1 ; Available from: http://www.hotthyroidology.com/editorial_148.html
22. Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige-Petersen H, Jørgensen T. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 2000;142(3):224-30.

23. Knudsen N, Bülow I, Lauberg P, Perrild H, Ovesen L, Jørgensen T. Low goiter prevalence among users of oral contraceptives in a population sample 3712 women. Clin Endocrinol 2002;57(1):71-6.
24. Weetmann AP. Association of autoimmune thyroiditis with other autoimmune diseases. Hot Thyroidology; 2004 Agosto [cited 5/03/2010]; Volumenº1; Available from: http://www.hotthyroidology.com/editorial_134.html
25. Silva RC, Importância da avaliação da função tireoidiana em pacientes com diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49(2):180-82
26. Souza OLR, Diehl LA, Jr LDC, Garcia V, Carrilho AJF, Oliveira ML et al. Prevalência de auto-imunidade tireoidiana em um grupo de pacientes com diabetes mellitus tipo1 em Londrina, PR. Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49
27. Sathish R, Mohan V. Diabetes and thyroid disorders – a review. Int J Diab Dev Ctries 2003;23(4):120-3
28. Duun H, Nygaard B, Nerup J. Thyrotoxicosis at the onset of diabetes mellitus. Report of 5 cases. Ugeskr Laeger 1998;160(29):4327-30
29. Jaeger C, Hatziagelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac-disease – associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. Diabetes Care 2001;24(1):27-32

30. Hanukoglu A, Mizrachi A, Dalal I, Admoni O, Rakover Y, Bistrizter Z et al. Extrapancreatic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first relatives: a multicenter study. *Diabetes Care* 2003;26(4):1235-40
31. Ramos AJS, Costa ADM, Benicio AVL, Ramos ALR, Silva CRA, Carvalho CR et al. Prevalência de Doença Tireoidiana em Pacientes com Diabetes Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47(2):177-82
32. Machado FM, Furlan MP, Rosa RG, Stoeberl R, Skare TL. Estudo da prevalência de disfunção tireoidiana e sua influência no perfil clínico e sorológico da artrite reumatóide. *Arquivos Catarinenses de Medicina M Arq Catarin Med* 2006;35(4):70-3.
33. Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. *Ann Rheum Dis* 1993;52(6):454-6.
34. Chan AT, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40(3):353-4.
35. Soy M, Guldiken S, Arikan E, Altun BU, Tugrul A. Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol Int* 2007;27(6):575-7.
36. Porkodi R, Rasmesh S, Mahesh A, Kanakarani P, Rukmangathrajan S, Rajendran PC. Thyroid dysfunction in systemic lupus and rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc* 2004;12:88-90.
37. Staykova ND. Rheumatoid arthritis and thyroid abnormalities. *Folia Med* 2007;49(3-4):5-12.

38. Eriksson P. Thyroid disease in primary Sjögren Syndrome;2000? [cited 14/03/2010];
Available from: <http://www.sjogrensyndrom.se/100-site/spdfs/S11.pdf>
39. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zéron MP, García-Carrasco M, Escárcega RO, Ramos-Casals M.
Thyroid disease in sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007;26(10):1601-6
40. D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid
dysfunction in primary sjögren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis
Rheum* 2003;49(6):804-9.
41. Lionaki S, Hogan SL, Falk RJ, Joy MS, Chin H, Jennette CE et al. Association between
thyroid disease and its treatment with ANCA small-vessel vasculitis: a case-control
study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3508–515.
42. Rodriguez MC, Rani D, Faas FH. Unusual clinical course of Grave's thyrotoxicosis and
concomitant sarcoidosis: case report and review of literature. *Endocr Pract*
2007;13(2):159-63.
43. Isern V, Lora-Tamayo J, Capdevila O, Villabona C, Mañá J. Sarcoidosis and autoimmune
thyroid disease. A case series of ten patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.*
2007;24(2):148-52.
44. Rasmussen LB, Ovesen L, Bülow I, Jørgensen T, Knudsen N, Lauberg P et al. Dietary
iodine intake and urinary excretion in a Danish population: effect of geography,
supplements and food choice. *Br J Nutr* 2002;87(1):61-69
45. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Carlé A, Laurberg P, Pedersen IB e tal. Effect of a
mandatory iodization program on thyroid gland volume based on individuals' age,

- gender, and preceding severity of dietary iodine deficiency: a prospective, population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1397-1401.
46. Lauberg P, Andersen S, Pedersen IB, Carlé A. How do we optimize iodine intake to minimize the occurrence of thyroid disorders in Europe? *Hot Thyroidology*; 2007 Setembro [cited 14/03/2010]; Volume 4; Available from: http://www.hotthyroidology.com/editorial_177.html
47. Pearce EN. National trends in iodine nutrition: is everyone getting enough? *Thyroid* 2007;17(9):823-27.
48. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab* 2004;2:1-12.
49. Pearce EN. Iodine in Pregnancy: is salt iodization enough? *Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2466-8
50. Baltisberger BL, Minder CE, Bürgi H. Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1995;132(5):546-9
51. Lauberg P, Bülow P, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 2001;11(5):457-60
52. Bonnema SJ, Bennedaek FN, Wiersinga WM, Hegedüs L. Management of the nontoxic multinodular goitre: a European questionnaire study. *Clin Endocrinol* 2000;53(1):5-12
53. Bonnema SJ, Bennedaek FN, Landenson PW, Hegedüs L. Management of nontoxic multinodular goiter: a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):112-

54. Wesche MF, Tiel-V Buul MM, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;(86):998-1005.
55. Lauberg P, Faber J. Subclinical thyroid disease: to treat or no to treat. *Hot Thyroidology*; 2001 Novembro [cited 22/02/2010]; Volume nº 4; Available from: http://www.hotthyroidology.com/editorial_59.html
56. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291(2):228-38
57. Nygaard B, Hegedüs L, Ulriksen P, Niekse KG, Hansen JM. Radiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med* 1999;159(12):1364-8
58. Nygaard , Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Sjøe-Jensen P, Hansen MH. Radioidine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ* 1993; 307(6908): 828–32
59. Kahaly GJ, Dietlein M. Cost estimation of thyroid disorders in Germany. *Thyroid* 2002;12(10):909-14
60. Graf H. Doença nodular da tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48(1):93-104
61. A.D. Eaton, L.S. Clesceri, A.E. Greenberg, *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*, 19th Edition, APHA, AWWA, WEF, U.S.A., 1995.
62. J.S. Edmonds, M. Morita, *The Determination of Iodine Species in Environmental and Biological Samples*, *Pure & Appl. Chem.*, **70**, 8, IUPAC, 1998

63. Lu YL, Wang NJ, Zhu L, Wang GX, Wu H, Kuang L et al. Investigation of iodine concentration in salt, water and soil along the coast of Zhejiang, China. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005;6(12):1200-5
64. Danish Food Composition DataBank; [cited 22/02/2010] Available from: http://www.foodcomp.dk/v7/fcdb_foodcomplist.asp?Compld=0066
65. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for program managers. Geneva publication. DOI ;2007: p 1-89
66. Cancer Research UK; 2007? [cited 15/03/2010]; Available from: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/thyroid/incidence/index.htm#age>
67. Censos 2001; 21 de Outubro de 2002 [cited 12/03/2010]; Available from: <http://www.dolceta.eu/portugal/Mod5/IMG/pdf/censo2001destaque.pdf>
68. Bjørn OÅ, Bjørø T, Nilsen TIL, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167(13):1428-32
69. Andersen S, Guan H, Teng W, Laurberg P. Speciation of iodine in high iodine groundwater in China associated with goitre and hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res* 2009;128:95-103.

9. ANEXOS

Anexo 1: Inquérito

Caracterização do Bócio Multinodular, na área de influência do Hospital de Sousa Martins, na Guarda

Processo nº _____

Data de nascimento __/__/____

- **Motivos de consulta:** (assinalar com um X uma das opções)
 - 1) Primeira consulta referenciado pelo médico de família ____
 - 2) Iniciativa própria ____
 - 3) Descoberta durante o seguimento por outra patologia ____
 - 4) Referenciado por um especialista ____ se sim, qual? _____

- **Modo de apresentação do Bócio Multinodular** (assinalar com um X uma ou mais opções)
 - 1) Percepção de aumento de volume da glândula tiroideia ____
 - 2) Sintoma(s) associado(s) à compressão da traqueia/esófago (tosse, disfonia e/ou disfagia)____
 - 3) Palpação de nódulo(s) (pelo doente e/ou pelo médico)* ____
 - 4) Pelo menos um sintoma que se possa associar ao hipertiroidismo (taquicardia, irritabilidade, emagrecimento, hiperhidrose, intolerância ao calor e/ou astenia) ____
 - 5) Pelo menos um sintoma que se possa associar ao hipotiroidismo (depressão, obstipação, síndrome do túnel cárpico, astenia, aumento de peso, alopecia e intolerância ao frio) ____

*tendo havido confirmação ecográfica da presença de dois ou mais nódulos tiroideus

6) Dor na região cervical anterior ____

7) Descoberta fortuita ____

8) Outra(s) _____

• **Exames complementares analisados/pedidos:** (preencher os espaços em branco)

1) Analítica

1.1. Doseamento Hormonal:

TSH (normal, aumentado, diminuído) _____

T4L (normal, aumentado, diminuído) _____

1.2. Auto-imunidade:

Anticorpos anti-tireoperoxidase (positivo/negativo) _____

Anticorpos anti-tireoglobulina (positivo/negativo) _____

Anticorpos anti-microsossomais (positivo negativo) _____

2) Imagiologia

2.1. **Ecografia tiroideia** (resultado) _____

2.2. **PAAF** (sim/não) _____ se sim, qual o resultado? _____

2.3. **Cintigrafia tiroideia** (sim/não) _____ se sim, qual resultado? _____

• **Opção terapêutica:**

1) Tratamento médico: (sim/não) ____ se sim, qual:

1.1. **Levotiroxina** ____

1.2. **Agente antitiroideu** ____

1.3. **Levotiroxina e agente antitiroideu** ____

2) Tratamento cirúrgico ou equivalente: (sim/não) ____ se sim, qual:

2.1. **Tiroidectomia parcial** ____

2.2. **Tiroidectomia total** ____

2.3. **Tiroidectomia subtotal** ____

2.4. **Iodo 131** ____

2.5. **Ablação com etanol** ____

- **Factores de risco envolvidos na patogénese do BMN:** (preencher os espaços em branco)

1) Idade aquando do diagnóstico (em anos) ____ Duração do BMN ____ anos

2) Raça (caucasiana/negra/outra) _____

3) Sexo (feminino/masculino) _____

4) Índice de Massa Corporal ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (sim/não) ____

5) Gravidez no momento do diagnóstico (sim/não) ____

6) Consumo tabágico (unidades maços/ano) ____

7) Exposição à radiação (radioterapia e/ou tratamento com iodo radioactivo) (sim/não) ____ se sim, qual? _____

8) História familiar positiva para patologia tiroideia ____

7.1. Se sim, qual(ais) membros da família (mãe, pai, filha(o), irmã(ão), neto(a), avó(ô), sobrinha(o), tia(o) em primeiro grau e prima (o) em primeiro grau) _____

7.2. Se sim, qual(ais) patologias tiroideias (bócio difuso, bócio multinodular, nódulo único, hipotiroidismo, hipertiroidismo, bócio multinodular e hipertiroidismo, carcinoma medular da tiróide e “problemas de tiróide”, outra(s)) _____

- **Factores protectores do desenvolvimento de BMN:**

1) Uso de contraceptivos hormonais até ao momento do diagnóstico ____ (sim/não)

5.1. Se sim, uso prévio durante quantos anos ____

5.2. Se sim, uso actual desde há quantos anos ____

2) Consumo alcoólico (pelo menos 1 copo de vinho/dia) (sim/não) ____

- **Presença de patologia associada (endocrinopatia e/ou patologia auto-imune):**

(assinalar com um X uma ou mais opções)

- 1) Síndrome de Sjögren ____
- 2) Diabetes Mellitus tipo 1 ____
- 3) Diabetes Mellitus tipo 2 ____
- 4) Cirrose Biliar Primária ____
- 5) Hepatite Auto-Imune ____
- 6) Lúpus Eritematoso Sistémico ____
- 7) Doença de Addison ____
- 8) Artrite Reumatóide ____
- 9) Outra(s) _____

- **Hábitos dietéticos:** (preencher os espaços em branco)

1) Água

1.1. Consumo de água da rede em casa ____

1.2. Consumo de água da rede no trabalho ____

1.3. Consumo de água engarrafada em casa ____

1.4. Consumo de água engarrafada no trabalho ____

2) Sal

2.1. Sal Marinho ____

2.2. Sal Iodado ____

3) Alimentos

3.1. Ricos em iodo (bacalhau seco e salmão) _____

3.2. Goitrigéneos (nabo, bróculo) _____

• **Habitação até ao momento do diagnóstico:** (preencher os espaços em branco)

1) Local de residência actual _____

2) Tempo de residência no litoral até ao momento do diagnóstico, em anos? ____

3) Tempo de residência no interior até ao momento do diagnóstico, em anos? ____

Anexo 2: Abastecimentos

ABASTECIMENTOS DE ÁGUA EM FUNÇÃO DA LOCALIDADE E DO NÚMERO DE DOENTES

| ABASTECIMENTOS | Nº DE DOENTES | ABASTECIMENTOS | Nº DE DOENTES |
|--------------------------------------|---------------|--|---------------|
| Captação do Caldeirão | | Captação do Sabugal: Senhora da Graça | |
| Guarda | 37 | Aldeia Nova | 1 |
| Cavadoude | 1 | Adão | 1 |
| Panoias de Cima | 2 | Malpartida | 1 |
| Vila Fernando | 1 | Vale de Espinho | 1 |
| Porto da Carne | 1 | Almendra | 1 |
| Montes Jarmelo | 1 | S.Pedro de Rio Seco | 1 |
| Alto de Valdeiras | 1 | Escalhão | 1 |
| S. Miguel Jarmelo | 2 | Figueira de Castelo Rodrigo | 1 |
| Pêga | 1 | Vilar Formoso | 1 |
| Cubo | 1 | Sabugal | 1 |
| Freixedas | 1 | Monte Margarida | 1 |
| Gonçalo | 4 | Inguias | 1 |
| Maçaínhas de Baixo | 3 | Nave | 1 |
| Rochoso | 1 | Pêga | 1 |
| Santana d'Azinha | 1 | TOTAL | 14 |
| TOTAL | 58 | | |
| Captação do Terrenho | | Captação de Ranhados | |
| Trancoso | 4 | Freixo do Numão | 1 |
| Golfar | 1 | Mêda | 2 |
| Tamanhos | 1 | TOTAL 3 | 3 |
| TOTAL | 6 | | |
| Captação de Celorico da Beira | | Captação de Manteigas | |
| Lajeosa do Mondego | 1 | Manteigas | 1 |
| Ratoeira | 1 | TOTAL | 1 |
| TOTAL 2 | 2 | | |

Anexo 4: Protocolo de Colaboração com o Departamento de Química da Universidade da Beira Interior



Guarda, 26 de Janeiro de 2010

Ex.mo. Sr. Presidente do Departamento de Química da Universidade da Beira Interior,

No âmbito do protocolo de cooperação existente entre a Faculdade de Ciências da Saúde e a ULS Guarda, eu, João Santiago Correia, Especialista em Medicina Interna, no Hospital de Sousa Martins, Orientador de Tese de Mestrado, e eu, José Valbom, Médico no Centro de Saúde da Guarda, Co-orientador de Tese de Mestrado, vimos por este meio solicitar, a colaboração do Departamento de Química da Universidade da Beira Interior, nomeadamente da Dra. Albertina, para efeitos de análise do teor da água em iodo.

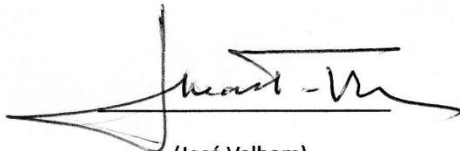
Este pedido relaciona-se com a elaboração de uma Tese de Mestrado da aluna de 6º ano Marta Sofia Fernandes Antunes dos Santos Guedes, nº 17467, do Mestrado Integrado em Medicina, da Faculdade de Ciências da Saúde. Com este estudo, pretende-se estabelecer uma relação entre os níveis de iodo e o desenvolvimento da patologia designada por bócio multinodular, através da análise da água em iodo nesta região. A recolha das amostras de água é feita com o apoio dos Técnicos de Saúde Ambiental, da ULS Guarda, das seguintes regiões: Méda, Trancoso, Celorico da Beira, Manteigas, Guarda e Adão. O transporte das amostras para a Covilhã é feito pela própria investigadora.

Para que se obtenham resultados significativos, a colheita de água de consumo deve ser feita durante três meses, uma vez por semana, o que implica a análise da mesma se estenda pelo referido período. É de salientar que a análise de água pelo Departamento de Química não acresce em custos significativos, uma vez que os reagentes necessários para esta operação já foram adquiridos.

É de salientar que este trabalho aborda uma questão importante de Saúde Pública, no distrito da Guarda, uma vez que podem ser tomadas medidas de prevenção em relação a esta patologia (Bócio Multinodular), tão prevalente nesta região, caso se obtenha uma correlação positiva. Além disso, os resultados desta análise podem ser usados, como meio de compração, para futuros estudos que serão realizados na Covilhã e Serra da Estrela.

Subscrevemos com os melhores cumprimentos,


(João Santiago Correia)


(José Valbom)

Tavei carhecimento
e concordo
Isabel Tomaz