

Micronutrient Influence in Thyroid Function: A Review

Influência de micronutrientes na função tireoidiana: Uma Revisão

Aline Guerra Correia Nóbrega¹ 

¹Médica Endocrinologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Campina Grande, Paraíba, PB, Brazil

Address for correspondence Aline Guerra Correia Nóbrega, Médica Endocrinologista com Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Campina Grande, Paraíba- PB, Brazil (e-mail: alinecorreia@hotmail.com).

Int J Nutrol 2019;12:52-60.

Abstract

The thyroid produces and secretes adequate amounts of hormones that regulate various physiological processes, including growth, development, metabolism, and reproductive function. The production and metabolism of thyroid hormones are dependent on micronutrients such as iodine, selenium, zinc and iron. Iodine is essential for the proper synthesis of thyroid hormones. The risk of iodine deficiency is high in places where the food consumed comes from iodine-deficient sources. To avoid complications, various government strategies have been developed to enrich food with this element. Selenium is incorporated in the deiodinases, which are enzymes that also play an essential role in the metabolism of thyroid hormones, in addition to contributing to the antioxidant defense in the thyroid. Zinc participates in the process of deiodination, in addition to being necessary for the T3 receptor to adopt its biologically active confirmation. Iron is found in heme proteins, including thyroid peroxidase (TPO), which participates in the first two stages of thyroid hormone biosynthesis. Deficiencies of these elements can impair thyroid function. In general, the influence of micronutrients on thyroid function reveals the need for more research to increase scientific knowledge so that preventive and therapeutic measures can be taken regarding thyroid dysfunctions, to maintain a healthy thyroid.

Keywords

- ▶ iodine
- ▶ iron
- ▶ selenium
- ▶ thyroid
- ▶ zinc

Resumo

A tireóide produz e secreta quantidades adequadas dos hormônios tireoidianos que regulam vários processos fisiológicos, incluindo crescimento, desenvolvimento, metabolismo e função reprodutiva. A produção, bem como o metabolismo do hormônio tireoidiano, são dependentes de micronutrientes como iodo, selênio, zinco e ferro. O iodo é fundamental para a síntese adequada dos hormônios tireoidianos. O risco de deficiência de iodo é elevado nos locais onde os alimentos consumidos provêm de áreas iodo insuficientes. Para evitar complicações, várias estratégias governamentais têm sido desenvolvidas para enriquecer os alimentos com esse elemento. O selênio é incorporado nas enzimas deiodinases desempenhando também um papel essencial no metabolismo dos hormônios tireoidianos, além de contribuir para a defesa

Palavras-chave

- ▶ iodo
- ▶ ferro
- ▶ selênio
- ▶ tireoide
- ▶ zinco

antioxidante na tireóide. O zinco participa do processo de deiodinação, além de ser necessário para o receptor do T₃ adotar sua confirmação biologicamente ativa. O ferro é encontrado em nas hemeoproteínas, incluindo a peroxidase da tireoide (TPO), que participa das duas primeiras etapas da biossíntese dos hormônios da tireoide. As deficiências desses elementos podem prejudicar a função da tireóide. De maneira geral, a influência dos micronutrientes na função tireoidiana revela a necessidade de mais pesquisas, a fim de ampliar o conhecimento científico para que sejam tomadas medidas preventivas e terapêuticas nas disfunções tireoidianas, com o objetivo de manter um bom funcionamento da tireóide.

Introdução

A principal função da tireoide é produzir e secretar quantidades adequadas de hormônios. Os principais hormônios tireoidianos são a tetraiodotironina (tiroxina ou T₄) e, em uma quantidade menor, a tri-iodotironina, ou T₃.¹

Nos tecidos alvo, a T₃ interage com os receptores e promove o crescimento fetal e infantil normais e o desenvolvimento do sistema nervoso central, regula a frequência cardíaca, e a contração e o relaxamento miocárdicos, afeta a motilidade gastrointestinal e a depuração renal, e modula o gasto energético, a geração de calor, o metabolismo lipídico e o peso.²

Micronutrientes como iodo, selênio, zinco e ferro são essenciais para o metabolismo normal da tireoide. Cada um participa de uma das etapas da síntese hormonal, e a deficiência de um deles leva à anormalidade desse processo, resultando na queda da produção de hormônios tireoidianos e suas consequências clínicas.³

As deficiências de micronutrientes ainda são um grande problema de saúde pública enfrentado por muitos países. Tais deficiências têm efeitos adversos, especialmente em grupos vulneráveis, como gestantes e crianças. E deficiências de oligoelementos como iodo, selênio, zinco e ferro ainda prejudicam a função tireoidiana.⁴

Fisiologia da Tireoide

A síntese e a secreção dos hormônios tireoidianos envolvem seis etapas principais: 1) transporte ativo do iodo por meio da membrana basal para o interior da célula tireoidiana (captação do iodo); 2) oxidação do iodo, na qual ele é incorporado aos resíduos de tirosina na tireoglobulina (TG) (organificação); 3) acoplamento das moléculas de iodotirosina na TG para formar T₃ e T₄; 4) proteólise da TG, com liberação das tirosinas livres para a circulação; 5) deiodinação das iodotirosinas nas células da tireoide, com conservação e reutilização do iodo liberado; e 6) 5'-deiodinação intratireoidiana da T₄ em T₃.^{2,5}

A tireoide normal produz toda a T₄ circulante, e cerca de 20% da T₃ circulante. Os 80% restantes da T₃ circulante provêm da deiodinação periférica da T₄, por meio das deiodinases.¹ São conhecidas três deiodinases: as de tipo I (D1) e tipo II (D2) catalisam a conversão de T₄ em T₃ pela 5'-desiodase (5'D), enquanto a deiodinase tipo III (D3) inativa a T₄ e a T₃, transformando-as em metabólitos inativos, T_{3r} e T₂, respectiva-

mente.⁶⁻⁸ A maior parte da atividade biológica dos hormônios tireoidianos provém dos efeitos celulares da T₃, que tem maior afinidade pelo receptor tireoidiano.¹

Uma vez liberados na circulação, T₄ e T₃ se ligam de maneira reversível a três proteínas plasmáticas: globulina ligadora de tiroxina (GLT), transtirretina (TTR) e albumina. Apenas 0,004% da T₄ e 0,4% da T₃ circulam em suas formas livres, que são metabolicamente ativas. A ação desses hormônios é mediada por receptor tireoidiano (RT), com diferentes expressões nos diversos tecidos: RTα1 (predominante no cérebro), RTβ2 (predominante no fígado e no coração), e RTβ2 (predominante na hipófise).¹

A tireoide é controlada pela atividade do eixo hipotálamo-hipofisário-tireoidiano. O hormônio estimulante da tireoide (HET), produzido na hipófise anterior, liga-se a receptores específicos nas células tireoidianas, e estimula todas as etapas da síntese e liberação da T₄ e T₃. A síntese e secreção do HET, por sua vez, são inibidas pelos hormônios tireoidianos (*feedback* negativo) e estimuladas pelo hormônio liberador da tireotrofina (HLT), produzido no hipotálamo (–Figura 1).¹

A T₄ é convertida em T₃ nos tireotrofos hipofisários, sob a ação da 5'D tipo 2. Em seguida, a T₃ se liga a seu receptor, inibindo a transcrição de HET.¹

Micronutrientes

Iodo

O iodo é um nutriente essencial para a síntese adequada dos hormônios tireoidianos. O iodeto (I⁻) é amplamente distribuído no meio ambiente, mas de modo irregular. A maioria do iodeto é encontrada nos oceanos e é oxidada, transformando-se em iodo elementar, o qual se volatiliza para a atmosfera e retorna ao solo por meio da chuva. No entanto, esse ciclo de iodo é lento e incompleto, deixando muitas regiões com os solos e a água potável depletados de iodo, como regiões montanhosas.⁵

Após a ingestão, o iodeto é rapidamente absorvido pelo estômago e pelo duodeno, é transportado pela circulação, e absorvido pela tireoide ou excretado pelos rins. A captação do iodo pela tireoide é mediada pelo cotransportador de sódio/iodeto (Na⁺/I⁻, CSI), que é expresso na membrana basolateral das células foliculares da tireóide. A atividade do CSI é regulada pelo HET e pelas concentrações de iodeto circulante.⁹

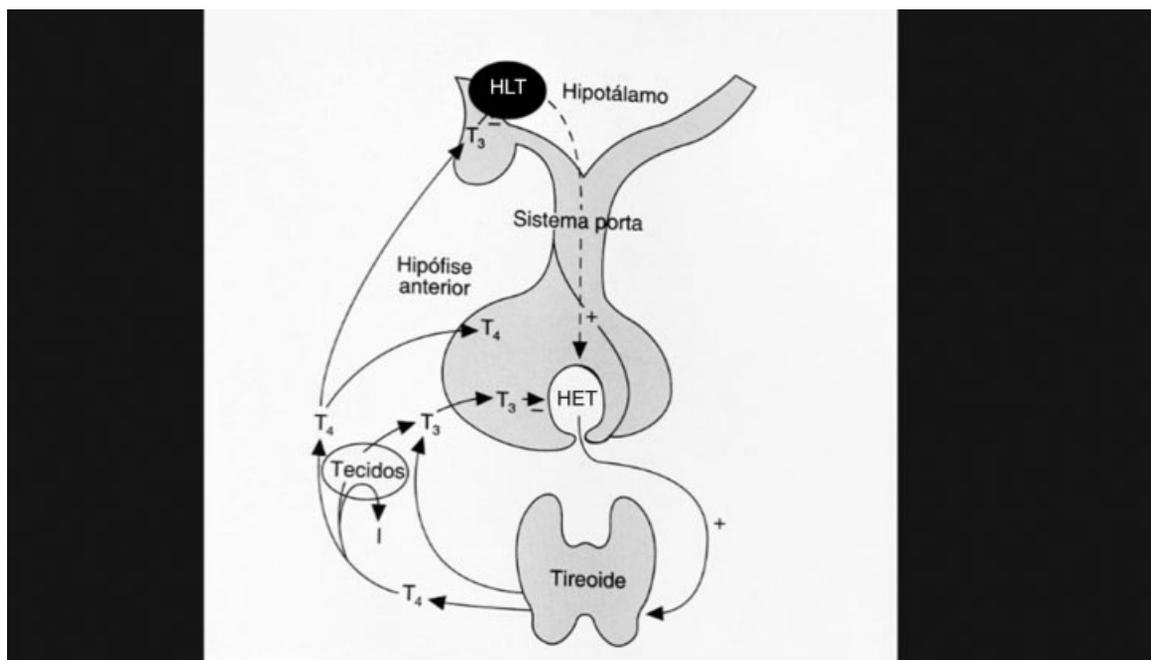


Fig. 1 Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. O hormônio liberador da tireotrofina (HLT) produzido no hipotálamo estimula na hipófise a síntese e a liberação do hormônio estimulante da tireoide (HET), que controla todas as etapas de síntese dos hormônios tireoidianos. A tri-iodotironina (T_3) inibe primariamente a secreção de HLT e HET (adaptado de Gadelha e Montenegro, 2016).¹

Depois de entrar na tireoide, o iodeto é transportado para a membrana apical, na qual é oxidado em uma reação de organificação que envolve a tireoperoxidase (TPO), a oxidase tireoidiana (OxT) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O átomo reativo de iodo é acrescentado a resíduos de tirosil selecionados dentro da TG originando as monoiodotirosinas (MIT) e di-iodotirosina (DIT). As iodotirosinas na TG são então acopladas por uma ligação de éter numa reação também catalisada por TPO. O acoplamento de duas moléculas de DIT origina a T_4 , e, da junção de MIT e DIT, surge a T_3 .¹⁰

O único uso conhecido do iodo no corpo humano é na produção do hormônio tireoidiano,⁹ e, em situações de deficiência, cerca de 10% do iodo ingerido são utilizados pela tireoide, sendo o restante eliminado pelos rins; assim, a excreção urinária de iodo em 24 horas é um bom indicador da ingestão dietética.⁵ O corpo de um adulto saudável contém entre 15 mg e 20 mg de iodo, dos quais 70% a 80% estão na tireoide,¹¹ constituindo uma reserva de hormônio e de tirosinas iodadas que protege o organismo durante um período de carência de iodo.⁵

Nas situações em que há deficiência dietética de iodo, definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma ingestão diária de iodo menor do que 100 $\mu\text{g}/\text{dia}$, a tireoide se adapta, aumentando a secreção de HET pela hipófise. Trata-se de uma condição que afeta cerca de 2 bilhões de pessoas, e, em geral, mulheres grávidas e bebês são mais vulneráveis aos seus efeitos.^{2,9} Contudo que a ingestão diária de iodo permaneça acima de 50 $\mu\text{g}/\text{dia}$, a absorção pela tireoide permanece adequada, e o teor de iodo na tireoide encontra-se normal.¹¹

Abaixo do limiar, a deficiência de iodo tem múltiplos efeitos adversos no crescimento e no desenvolvimento, que são chamados de distúrbios por deficiência de iodo (DDIs) (► **Tabela 1**) e resultam da produção insuficiente de hormô-

Tabela 1 Distúrbios por deficiência de iodo por faixa etária

Idade	Consequências da deficiência de iodo
Todas as idades	Bócio Hipotireoidismo Aumento da suscetibilidade da glândula tireoide à radiação nuclear
Feto	Aborto Natimorto Anomalias congênitas Mortalidade perinatal
Neonato	Mortalidade infantil Cretinismo endêmico
Criança e adolescente	Função mental prejudicada Desenvolvimento físico atrasado Hipertireoidismo induzido por iodo
Adulto	Função mental prejudicada Produtividade reduzida do trabalho Bócio nodular tóxico Hipertireoidismo induzido por iodo Maior ocorrência de hipotireoidismo na deficiência moderada de iodo; diminuição da ocorrência de hipotireoidismo na deficiência leve a moderada de iodo

nios tireoidianos devido à falta de iodo suficiente.¹¹ Durante a gestação, essa deficiência pode prejudicar o crescimento e o desenvolvimento neurológico fetal, manifestando-se por variados graus de retardo mental;⁵ desta maneira, a deficiência de iodo continua sendo a principal causa de retardo mental evitável em todo o mundo.¹²

Em adultos, a deficiência leve a moderada de iodo parece ainda estar associada a taxas mais altas de subtipos mais

agressivos de câncer de tireoide, aumento do risco de bócio difuso, e aumento do risco de bócio nodular tóxico e não tóxico, além de hipertireoidismo associado.¹¹

O risco de deficiência é elevado nos locais onde os alimentos consumidos provêm de fontes insuficientes de iodo. Para evitar complicações, várias estratégias governamentais têm sido desenvolvidas para enriquecer os alimentos com esse elemento. Desde 1920, a suplementação sob a forma de sal iodado produziu melhorias significativas para a população mundial. No entanto, em subpopulações, a redução do teor de iodo na dieta pode estar relacionada ao aumento da aderência às recomendações dietéticas de redução da ingestão de sal para prevenir ou ser coadjuvante no tratamento da hipertensão arterial.⁷

Segundo o Ministério da Saúde (MS), a obrigatoriedade de adição de iodo no sal de cozinha ocorreu em 1950. Nesta época, aproximadamente 20% da população apresentavam DDI. Após cerca de 6 décadas de intervenção, se observou redução na prevalência de DDI no Brasil (20,7% em 1955; 14,1% em 1974; 1,3% em 1994; e 1,4% em 2000).¹³

O excesso de iodo também está associado a um maior risco de distúrbios tireoidianos em adultos e crianças.¹² O excesso desse nutriente inibe três etapas na produção dos hormônios tireoidianos: a captura do iodo, a iodinação da TG (efeito Wolff-Chaikoff), e a liberação dos hormônios pela tireoide.⁷ Em caso de persistência de altos níveis de iodo, ocorre “escape” ou adaptação ao efeito agudo, de modo que a organificação do iodo é restaurada, e a síntese hormonal, retomada.⁵ Indivíduos com defeitos na síntese de hormônios tireoidianos, como aqueles com tireoidite de Hashimoto, podem ser incapazes de escapar do efeito agudo de Wolff-Chaikoff, e correm risco de desenvolver hipotireoidismo induzido por iodo.⁹

Por outro lado, uma sobrecarga de iodo pode provocar hipertireoidismo (efeito Jod-Basedow) em alguns pacientes de risco, pois a alta ingestão de iodo associada à doença autoimune tireoidiana aumenta o risco de desenvolver disfunção tireoidiana.^{2,14,15} A incidência geral de carcinoma de tireoide na população mundial não parece ser influenciada pela ingestão de iodo.¹⁶

Du et al¹⁷ avaliaram essa relação entre a ingestão de iodo em adultos e anormalidades tireoidianas, edentificaram que nódulos tireoidianos são mais prevalentes em regiões deficientes e com excesso de ingestão iodo do que em regiões com iodo o suficiente. Os autores observaram ainda que o hipertireoidismo subclínico e o hipertireoidismo franco são mais prevalentes nas regiões deficientes em iodo do que em regiões com excesso ou com iodo o suficiente. E por fim, que o hipotireoidismo subclínico é mais prevalente nas regiões de alta ingestão de iodo do que nas com deficiência.

Carvalho et al¹⁸ mostraram que 67,1% dos escolares do estado de São Paulo apresentam níveis muito elevados de excreção urinária de iodo (acima de 300 µg/L), e apenas 1,9% das crianças apresentou valores inferiores a 100 µg/dl, refletindo ingestão exagerada de iodo pelo consumo excessivo de sal de cozinha.

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o teor de iodo recomendado no sal é de 15 mg/kg a 45 mg/kg, que, anteriormente, era de 20 mg/kg a 60 mg/kg. O

novo teor foi resultado da avaliação realizada pela Comissão Interinstitucional para Prevenção e Controle dos DDIs, da qual participam representantes do MS, da Anvisa, das vigilâncias sanitárias estaduais, entre outros. Esta avaliação utilizou os dados de monitoramento do teor de iodo no sal, os dados de iodúria existentes, o resultado da ingestão de sal apontada pela Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), e a recomendação da OMS. Os dados do monitoramento do teor de iodo no sal realizado pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária revelam que o teor médio de iodo é de 35 mg/kg.¹⁹

Segundo a OMS, os valores recomendados de consumo diário de iodo variam conforme a faixa etária e as características da população (► **Tabela 2**).²⁰

A dieta é a fonte mais importante de iodo, e a ingestão desse nutriente varia bastante nos diferentes países, dependendo da quantidade de iodo no solo, na água, e dos hábitos alimentares.⁵ O teor de iodo nos alimentos também é influenciado pelos compostos que contêm iodo usados em irrigação, em fertilizantes, e em alimentos para animais.¹¹

De maneira geral, as principais fontes alimentares são sal iodado, frutos do mar, leite e derivados (desde que oriundos de animais que tenham pastado em solos ricos em iodo ou alimentados com rações que contenham o nutriente), castanha-do-brasil e vegetais oriundos de solos ricos em iodo.²¹ Alimentos de origem marinha têm maior teor de iodo, pois plantas e animais marinhos concentram o iodo da água do mar.¹¹

Em alguns países e regiões com acesso insuficiente ao sal iodado, a suplementação deve ser considerada para garantir a nutrição ideal de iodo para grupos vulneráveis da população, como mulheres grávidas e lactentes²⁰ (► **Tabela 3**).

Segundo a American Thyroid Association, embora a maioria das mulheres grávidas dos Estados Unidos tenha uma ingestão suficiente de iodo, recomenda-se que todas as mulheres grávidas e lactantes usem suplementos desse nutriente.²²

Tabela 2 Recomendações para a ingestão de iodo (µg/dia) por faixa etária ou população

Idade ou grupo populacional	Ingestão diária recomendada (µg/dia)
Crianças de 1 a 3 anos	90
Crianças de 4 a 8 anos	120
Crianças de 9 a 13 anos	150
Adultos	150
Gestantes	250
Lactentes	250

Tabela 3 Recomendação de dose diária de suplementação de iodo

Grupo populacional	Dose diária de suplementação de iodo (µg/dia)
Gestantes	250
Lactantes	250

Outras fontes de iodo incluem medicamentos (amiodarona), antissépticos tópicos (polvidine iodado), meios de contraste radiológicos (contraste iodado), e preparações multivitamínicas. Por exemplo, 200 mg de amiodarona contém 75 mg de iodo, enquanto os meios de contraste contêm gramas de iodo.²³

Selênio

O selênio (Se) é fundamental para o metabolismo celular, pois é incorporado por um grupo de proteínas importantes conhecidas como selenoproteínas, cada uma das quais desempenha um papel crítico no metabolismo tireoidiano.²⁴

A tireoide é caracterizada por uma alta concentração de Se (0,2 µg/g a 2 µg/g), sendo o órgão com maior quantidade de Se por grama de tecido, pois contém a maioria das selenoproteínas.²⁵ As principais selenoproteínas, glutathione peroxidase 3 (GSH-Px3), tioredoxina redutase e deiodinases, são expressas nos tireócitos em grandes quantidades.⁸

A selenoproteína GSH-Px3 tem uma importante ação antioxidante na tireoide, pois protege os tireócitos de qualquer excesso de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) produzido durante a síntese de T₃ e T₄.^{7,22,26}

O selênio ainda é incorporado nas enzimas deiodinases,²² e, como visto anteriormente, a deiodinação confere atividade biológica à T₄, removendo um resíduo de iodo da molécula de T₄ para produzir T₃, sua forma mais ativa.²³

O selênio é provavelmente o mineral mais importante, após o iodo, que afeta a função tireoidiana.²⁷ Sua deficiência pode influenciar negativamente a síntese de selenoproteínas, em particular a das deiodinases, com conseqüente diminuição dos hormônios tireoidianos e aumento do risco de disfunção tireoidiana. Essa diminuição na produção hormonal leva à estimulação do eixo hipotalâmico-hipofisário, devido à falta de controle do *feedback* negativo, aumentando a produção de HET. Este, por sua vez, estimula as deiodinases a converter T₄ em T₃, com conseqüente produção de H₂O₂, que não é removido adequadamente pela GSH-Px3 e se acumula no tecido tireoidiano, causando danos aos tireócitos com subseqüente fibrose.²⁵ E em pacientes com diagnóstico de tireoidite de Hashimoto (TH) e doença de Graves (DG), baixos níveis séricos de selenoproteínas podem representar reações inflamatórias, com conseqüente aumento no consumo de proteínas dependentes de Se, na tentativa de prevenir a produção dos radicais livres gerados pela agressão autoimune tireoidiana.²⁴

Parshukova et al,²⁸ estudando as inter-relações entre níveis sazonais de Se e níveis de hormônios da tireoide ao longo de um ano, verificaram que níveis séricos baixos de Se afetavam os níveis dos hormônios tireoidianos. Além disso, Wu et al²⁹ realizaram um estudo em que se investigou a prevalência da doença tireoidiana em duas regiões semelhantes, exceto pela grande diferença nas concentrações de Se no solo. O risco de ter qualquer doença da tireoide foi 69% maior na região com baixa concentração de Se do que na com concentração adequada, e a prevalência de hipotireoidismo subclínico foi significativamente mais prevalente na região com baixa concentração do que na com concentração adequada.

Kandhro et al³⁰ observaram que a deficiência de Se em indivíduos hipotireoideos pode desempenhar papel impor-

tante na severidade do hipotireoidismo associado com deficiência de iodo. Segundo Okane et al,³¹ em casos de deficiência severa de iodo e Se, o iodo deve ser corrigido e normalizado antes que o tratamento para a deficiência de Se seja iniciado.

Em um estudo²⁶ controlado, pacientes com TH e DG tiveram níveis séricos de Se significativamente menor em comparação com os controles. Portanto, segundo os autores, os dados corroboram o vínculo postulado entre a oferta inadequada de selênio e a doença tireoidiana autoimune, especialmente a DG. No entanto, em um estudo realizado em São Paulo, Federige et al,²⁴ ao investigar os níveis séricos de Se em pacientes com DG com e sem oftalmopatia de Graves (OG) e TH, encontraram que a concentração sérica de Se foi menor do que em alguns outros países, mas não significativa entre os pacientes com doença autoimune da tireoide.

Em um estudo randomizado realizado por Winther et al³² com suplementação de selênio em indivíduos eutireoideos, quando os pacientes foram comparados com os participantes que receberam placebo, eles apresentaram uma redução mínima, mas estatisticamente significativa, de HET e T₄. E Drutel et al⁸ afirmam que, em pacientes com doença autoimune da tireoide e em mulheres grávidas com anticorpo anti-TPO, a suplementação de Se diminui os níveis de anticorpos antitireoidianos. Na TH, a suplementação de Se parece potencializar a atividade das selenoproteínas, diminuindo assim as reações inflamatórias locais, os níveis de anti-TPO, e melhorando a morfologia da tireoide. Assim como Nordio e Pajalich,³³ que também observaram que a suplementação de Se em pacientes com TH melhorou a inflamação, com a diminuição do anti-TPO e do anticorpo anti-TG. Além disso, Pizzulli e Ranjbar³⁴ relatam que crianças com hipotireoidismo e deficiência de Se apresentam melhora no metabolismo da tireoide após a suplementação de selênio, com melhora significativa de todos os sintomas clínicos. Para Duntas e Benvenga,³⁵ a adição de Se à administração de levotiroxina pode ser útil em pacientes com baixa ingestão de Se, bem como para aqueles com formas leves e em um estágio inicial da TH.

A maioria desses estudos parece demonstrar que a deficiência de Se está associada a uma maior prevalência de doenças da tireoide, mas são necessários mais dados para avaliar se o Se pode ser protetor contra o bócio multinodular e tireoidite autoimune. Atualmente, não há recomendação para suplementação de Se em pacientes com tireoidite autoimune.²⁵

Em relação à DG, a administração de Se pode ajudar a promover o eutireoidismo, e parece ter um efeito benéfico no desenvolvimento de orbitopatia pelo menos moderada ou leve.⁸

Para Wang et al,³⁶ a suplementação de Se pode aumentar o efeito de drogas antitireoidianas em pacientes com DG recorrente. E uma meta-análise³⁷ mostrou que a suplementação de Se adjuvante pode melhorar a restauração do eutireoidismo bioquímico e beneficiar pacientes com DG. Mas os autores ressaltam que os resultados positivos devem ser reproduzidos em estudos metodológicos maiores antes

que o Se possa ser incluído em diretrizes internacionais como parte do tratamento clínico padrão.

Por outro lado, em um estudo³⁸ de suplementação cuidadosamente controlado, duplo-cego, controlado por placebo, observou-se que uma dose diária adicional relevante de Se não afetou positivamente o curso clínico e os parâmetros sorológicos de pacientes com DG. Assim como Leo et al,³⁹ que, ao avaliar uma coorte de pacientes com DG suficiente para o Se, não identificaram um papel adjuvante do Se no controle em curto prazo do hipertireoidismo, mas ressaltam que ele pode ser benéfico no resultado em longo prazo do tratamento antitireoidiano.

No que diz respeito a OG, um estudo⁴⁰ controlado e randomizado evidenciou que a administração de Se melhorou significativamente a qualidade de vida, reduziu o envolvimento ocular, e retardou a progressão da doença em pacientes com OG leve. Embora a evidência relativa aos benefícios do Se na OG venha desse único estudo, uma recomendação para o seu uso em casos leves foi incorporada às diretrizes recentes do European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO).⁴¹

Por outro lado, o consumo de grandes quantidades de Se pode desencadear efeitos adversos. Tem sido demonstrado que a ingestão dietética diária de 300 µg de Se pode ter efeito tóxico sobre o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1).⁴²

O Se se encontra naturalmente nos alimentos de origem animal, frutos do mar, carnes, fígado, rim, vegetais e cereais integrais, bem como na castanha-do-brasil.⁴³ No entanto, os níveis de Se no organismo variam em todo o mundo, pois dependem das características da população e de sua dieta e área geográfica, principalmente da composição do solo.^{25,44} A selenocisteína, um análogo de Se do aminoácido cisteína, é encontrada principalmente em alimentos de origem animal. As formas inorgânicas (selenato e selenito) são os componentes dos suplementos alimentares, sendo metabolizadas em selenocisteína e incorporadas em selenoenzimas.^{23,25}

Ferreira et al⁴⁵ avaliaram o teor de Se em alimentos consumidos em diferentes estados do Brasil, e constataram que os ingredientes considerados alimentos básicos, como feijão, farinha de trigo, arroz, farinha de mandioca e milho, são fontes pobres em Se, enquanto fontes animais, mais caras, eram melhores.

A ingestão recomendada varia de 20 µg a 40 µg por dia na infância, a 55 µg na idade adulta; já gestantes e lactantes devem ter sua ingestão aumentada para 60 µg e 70 µg, respectivamente.²³ Um estudo⁴⁶ mostrou que o consumo de Se na população brasileira varia entre 18,5 µg a 114,5 µg por dia, principalmente de acordo com a região, sendo Mato Grosso e São Paulo os estados com as menores concentrações de Se no solo, e onde se constata maior deficiência alimentar desse micronutriente.

A deficiência de Se pode surgir em condições especiais de dietas alimentares, tais como em nutrição parenteral total prolongada, dieta para fenilcetonúria, fibrose cística, ou pode ser o resultado de uma alimentação desequilibrada em crianças, idosos ou enfermos.⁷ Em dietas deficientes em Se, os órgãos endócrinos e o cérebro são supridos preferencial-

mente, especialmente a tireoide, que retém o oligoelemento de maneira muito eficiente.⁴⁴

Zinco

O zinco (Zn) é um oligoelemento essencial para o homem, e se encontra amplamente distribuído em todo o corpo, mas em pequenas concentrações. O papel do Zn tem sido cada vez mais ressaltado, e há progresso dos conhecimentos nos aspectos bioquímicos, imunológicos e clínicos. A importância desse mineral foi demonstrada com a descoberta de processos metabólicos, que envolvem esse nutriente em diversas atividades enzimáticas. A sua deficiência está relacionada a doenças que surgem geralmente em função de deficiência alimentar, de presença de compostos quelantes nos alimentos, de distúrbios no processo de absorção gastrointestinal, ou de aumento na excreção urinária.⁴⁷

O Zn tem um lugar importante entre os micronutrientes necessários para o metabolismo da tireoide, além do Se e do iodo.⁴⁸ Um estudo⁴⁹ mostrou que a deficiência de Zn está associada à diminuição dos níveis de secreção de hormônios da tireoide, afetando o metabolismo do corpo e a taxa metabólica de repouso.⁴⁸

Na conversão periférica de T₄ a T₃ regulada pelas deiodinases tipo I e II, a primeira é uma enzima dependente de Se, e é possível que a deiodinase tipo II seja uma proteína dependente de Zn, ou, então, que necessite desse mineral como cofator no processo de deiodinação.⁵⁰ O Zn ainda parece ser necessário para o receptor da T₃ adotar sua confirmação biologicamente ativa. Alguns dos efeitos da deficiência de Zn podem ser devidos à perda de Zn do receptor da T₃ e ao comprometimento da ação da T₃.²⁷

A participação do Zn na conversão dos hormônios tireoidianos foi evidenciada por Nishiyama et al⁵⁰ em 1994. Os autores avaliaram o efeito da suplementação dietética com Zn em pacientes com alterações no metabolismo dos hormônios da tireoide, e os resultados obtidos indicaram aumento nos níveis séricos de hormônios tireoidianos.

Os estados do Zn e dos níveis de hormônios tireoidianos foram avaliados por Kandhro et al³⁰ em amostras de 60 pacientes do sexo feminino e 72 pacientes do sexo masculino com bócio, comparados com indivíduos saudáveis de ambos os sexos, antes e após 6 meses de tratamento com a suplementação de Zn. Os autores observaram que os estados do Zn e dos níveis séricos de hormônios tireoidianos foram melhorados nos pacientes de ambos os sexos. Além disso, em humanos, a suplementação de Zn restabeleceu a função tireoidiana normal em pacientes com hipotireoidismo tratados com anticonvulsivantes.⁵¹

Dois grupos de estudantes universitárias (ZD1 e ZD2) que apresentavam deficiência de Zn receberam suplementos com esse mineral. Ocorreu aumento das concentrações de T₃ no grupo ZD1, enquanto todas as concentrações de hormônio da tireoide aumentaram no ZD2, e a taxa metabólica de repouso aumentou em ambos os grupos. Assim, conclui-se que a suplementação de Zn parece ter um efeito favorável sobre os níveis de hormônio da tireoide, particularmente T₃, e da taxa metabólica de repouso.⁵²

Sinha et al⁵³ estudaram a correlação entre Zn e hipertireoidismo, e encontraram que a deficiência de Zn pode contribuir para o agravamento do hipertireoidismo. E, segundo Khanam,⁴⁹ o consumo de alta quantidade de Zn pode contribuir para o desenvolvimento de hipertireoidismo ou de DG, porque o Zn age como um estimulador para a tireoide. Pacientes que sofrem de hipertireoidismo têm maior quantidade de excreção urinária de Zn.

O indicador bioquímico mais utilizado para avaliar o estado nutricional deste nutriente é a dosagem no plasma, embora muitos autores não considerem este parâmetro confiável de forma isolada, e sugerem a associação com outros indicadores, como o Zn eritrocitário.⁴⁷

As recomendações diárias de ingestão (RDI) do Zn são de 15 mg/dia para homens adultos e 8 mg/dia para mulheres adultas, e esse nutriente pode ser encontrado em carnes e pescados, com quantidades variando entre 4 mg e 7,7 mg/100 g, e em castanhas e nozes, com concentrações de 2,1 mg a 4,7mg/100 g.^{54,55} Em algumas fases da vida, as necessidades deste mineral são aumentadas, como na gestação, na infância, na puberdade e na senilidade.⁴⁷ A última POF, realizada em 2009, revelou que os brasileiros comem em casa menos da metade da quantidade de Zn ideal para uma alimentação saudável.⁵⁶

Para suprir essas necessidades, as principais fontes alimentares de Zn são carne bovina, pescados, carne de aves, leite, queijos, frutos do mar, cereais de grãos integrais, gérmen de trigo, feijões, nozes, amêndoas, castanhas e semente de abóbora. Entretanto, a ingestão alimentar não é garantia de utilização celular deste micronutriente, visto que pode ocorrer interação química com outras substâncias, como oxalato, fitatos, fibras e alguns minerais, prejudicando a absorção. Os produtos animais geralmente são melhores fontes de Zn, pois as fontes de origem vegetal contêm fitatos, fibras e oxalatos que interferem de forma negativa no aproveitamento deste mineral pelo organismo.⁴⁷

Ferro

O ferro é um micronutriente fundamental para o homem, e desempenha muitas funções no organismo. É encontrado em inúmeras proteínas, como as flavoproteínas e hemeproteínas, e participa como componente essencial destas ou como cofator de enzimas biológicas importantes. Entre as hemeproteínas mais importantes estão as peroxidases, incluindo a TPO, que participa das duas primeiras etapas da biossíntese dos hormônios da tireoide, a oxidação do iodeto e ligação do iodo ao resíduo tirosil da TG.⁵⁷⁻⁵⁹

A deficiência de ferro é o agravo nutricional mais prevalente no mundo, e baixos níveis de ferro no organismo vão, portanto, diminuir a eficiência da TPO e, desta forma, afetar o metabolismo dos hormônios tireoidianos.⁵⁹ Assim, hipotireoidismo e estados de deficiência de ferro estão fortemente inter-relacionados. A estimativa do perfil de ferro pode ser útil em pacientes diagnosticados com hipotireoidismo, pois a causa subjacente pode ser a deficiência de ferro associada.⁵⁸

Estudos relataram a associação da função tireoidiana com o estado do ferro. Shukla et al⁵⁹ tentaram estabelecer a associação entre o estado do ferro e o perfil tireoidiano em uma população adulta, e observaram que os pacientes com

baixo nível do hormônio tireoidiano apresentam uma discrepância em suas reservas corporais de ferro. No estudo de Metwalley et al,⁶⁰ verificou-se que crianças do Ensino Primário com anemia por deficiência de ferro estavam suscetíveis a desenvolver hipotireoidismo subclínico. Da mesma forma, Khatiwada et al⁴ encontraram alta prevalência de disfunção tireoidiana, anemia e deficiência de ferro entre crianças, e uma associação significativa entre o estado do ferro e a função tireoidiana. Portanto, segundo os autores, a deficiência de ferro parece estar associada à disfunção tireoidiana, particularmente o hipotireoidismo.

A ferritina é um indicador dos estoques de ferro no organismo e, para alguns autores, existe alteração nos níveis séricos de ferritina em pacientes com hipotireoidismo.⁵⁹ Da mesma forma, para Akhter et al,⁶¹ a ligação entre a T₃ e a regulação da expressão da ferritina sugere que existe uma correlação positiva entre os níveis séricos de T₄, T₃ e ferritina, indicando, assim, que a dosagem da ferritina sérica poderia ser útil para a avaliação da ação do hormônio tireoidiano nos tecidos periféricos.

Sachdeva et al³ observaram que os níveis de T₄ foram significativamente menores nos casos em comparação com os controles, o que sugere que o esgotamento das reservas de ferro pode diminuir os níveis séricos de T₄. Os níveis de T₃ também foram significativamente menores em indivíduos com hipotireoidismo em comparação com controles saudáveis. Os autores sugerem, então, que uma diferença significativa entre os níveis de ferritina de pacientes hipotireoideos e de controles saudáveis pode ser um reflexo de atividades anormais de enzimas dependentes de ferro como a TPO, o que prejudica o metabolismo dos hormônios tireoidianos. Além disso, a medição da ferritina sérica antes e depois da terapia com hormônio tireoidiano pode fornecer informações úteis no diagnóstico da doença da tireoide.

Avaliando se a anemia responde adequadamente à terapia com ferro oral em pacientes com deficiência de ferro coexistente com hipotireoidismo subclínico, dois ensaios clínicos randomizados^{62,63} concluíram que a adição de levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo subclínico e anemia por deficiência de ferro leva a um aumento mais pronunciado da hemoglobina e da ferritina do que o tratamento apenas com sais de ferro. Ou seja, para os autores, o hipotireoidismo subclínico deve ser tratado em pacientes com anemia ferropriva quando ambas as condições coexistem. Isso forneceria uma resposta terapêutica desejada à reposição oral de ferro, e evitaria a terapia ineficaz com ferro. No entanto, El-Masry et al⁶⁴ revelaram que o hipotireoidismo subclínico ou primário, entre crianças que sofrem de anemia ferropriva moderada a grave, foi reversível somente após a terapia oral de reposição de ferro, sem necessidade de terapia de reposição da tireoide.

O primeiro estudo a apresentar um relato de que a deficiência de ferro pode resultar em hipotireoidismo durante o início da gravidez foi realizado por Li et al,⁶⁵ que recomendam monitoramento rotineiro da função tireoidiana e suplementação adequada de ferro para gestantes com deficiência desse mineral, a fim de evitar resultados adversos na gravidez.

No Brasil, a anemia por deficiência de ferro ainda é um problema de saúde pública. O feijão e as carnes são as nossas principais fontes. Embora alguns grupos ingiram a quantidade recomendada, sua biodisponibilidade em dietas brasileiras é baixa, girando em torno de 1% a 7%. A recomendação atual de ingestão de ferro é de 8 mg para homens e de 18 mg para mulheres em idade fértil.⁴⁶

Conclusão

O iodo tem um papel importante na síntese de hormônios tireoidianos. O Se é um componente das enzimas deiodases que converte T_4 em T_3 e também protege a tireoide de danos causados pelo excesso de H_2O_2 produzido durante a síntese hormonal. O Zn também está envolvido na conversão do hormônio T_4 no hormônio T_3 metabolicamente ativo. O baixo teor de ferro, ou mais especificamente, baixa ferritina, é uma das causas mais negligenciadas da baixa função da tireoide, uma vez que o ferro é necessário para os estágios iniciais da síntese do hormônio tireoidiano.

As deficiências desses elementos podem prejudicar a função da tireoide. De maneira geral, a influência dos micronutrientes na função tireoidiana revela a necessidade de mais pesquisas, a fim de ampliar o conhecimento científico para que, assim, sejam tomadas medidas preventivas e terapêuticas nas disfunções tireoidianas, com o objetivo de manter um bom funcionamento da tireoide.

Referências

- Gadelha PS, Montenegro RN. Interpretação dos Testes de Função Tireoidiana. In: Vilar L. *Endocrinologia Clínica*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016:233-240
- Cooper DS, Ladenson PW. Glândula Tireóide. In: Gardner DG, Shooback D. *Endocrinologia Básica e Clínica de Greenspan*. 9ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2013:163-226
- Sachdeva A, Singh V, Malik I, Roy PS, Madaan H, Nair R. Association between serum ferritin and thyroid hormone profile in hypothyroidism. *Int J Med Sci Public Health* 2015;4:863-865
- Khatiwada S, Gelal B, Baral N, Lamsal M. Association between iron status and thyroid function in Nepalese children. *Thyroid Res* 2016;9:2
- Perez CLS, Graf H. Fisiologia da Tireóide. In: Wajchenberg BL, Lerario AC, Betti RTB. *Tratado de Endocrinologia Clínica*. 2ª ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014:66-75
- Larsen PR, Zavacki AM. The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *Eur Thyroid J* 2012;1(04):232-242
- Mezzomo TR, Nadal J. Efeito dos nutrientes e substâncias alimentares na função tireoidiana e no hipotireoidismo. *Demetra* 2016; 11(02):427-443
- Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(02):155-164
- Pearce EM. Iodine Deficiency in Children. *Paediatric Thyroidology*. *Endocr Dev*. Basel, Karger 2014;(26):130-138
- Pontes AAN, Adan LFF. Interferência do iodo e alimentos biogênicos no aparecimento e evolução das tireopatias. *Rev. Bras. Ciênc Saúde (Porto Alegre)* 2006;10(01):81-86
- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009;30(04): 376-408
- Chung HR. Iodine and thyroid function. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19(01):8-12
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica [Internet]. Prevenção e controle de agravos nutricionais: deficiência de iodo. [acesso em: 01 nov. 2018]. Disponível em: http://dab.saude.gov.br/portaldab/ape_pcan.php?conteudo=deficiencia_iodo
- Kahaly GJ, Dienes HP, Beyer J, Hommel G. Iodide induces thyroid autoimmunity in patients with endemic goitre: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 1998;139 (03):290-297
- Li Y, Teng D, Shan Z, et al. Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93 (05):1751-1757
- Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* 2001;11(05): 483-486
- Du Y, Gao Y, Meng F, et al. Iodine deficiency and excess coexist in china and induce thyroid dysfunction and disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 2014;9(11):e111937
- Carvalho AL, Meirelles CJ, Oliveira LA, Costa TM, Navarro AM. Excessive iodine intake in schoolchildren. *Eur J Nutr* 2012;51(05): 557-562
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 23, de 24 de abril de 2013. *Diário Oficial da União* 24 abril 2013
- World Health Organization, United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*. 2007;3rd ed. Geneva
- Sun X, Shan Z, Teng W. Effects of increased iodine intake on thyroid disorders. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2014;29(03):240-247
- Abel MH, Korevaar TIM, Erlund I, et al. Iodine Intake is Associated with Thyroid Function in Mild to Moderately Iodine Deficient Pregnant Women. *Thyroid* 2018;28(10):1359-1371
- Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA, et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2009;9(03):277-294
- Federige MAF, Romaldini JH, Miklos ABPP, Koike MK, Takei K, Portes ES. Serum selenium and selenoprotein-P levels in autoimmune thyroid diseases patients in a select center: a transversal study. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61(06):600-607
- Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol* 2017; 2017:1297658
- Pedersen IB, Knudsen N, Carlé A, Schomburg L, Kohrle J, Jørgensen T. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Horumon To Rinsho* 2013;0:1-7
- Ibrahim HS, Rabeh NM, Elden AAS. Effect of Selenium and Zinc Supplementation on Hypothyroidism in Rats. *ARC Nutrition Growth* 2016;2(02):16-27
- Parshukova O, Potolitsyna N, Shadrina V, Chernykh A, Bojko E. Features of selenium metabolism in humans living under the conditions of North European Russia. *Int Arch Occup Environ Health* 2014;87(06):607-614
- Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(11):4037-4047
- Kandhro GA, Kazi TG, Afridi HI, et al. Effect of zinc supplementation on the zinc level in serum and urine and their relation to thyroid hormone profile in male and female goitrous patients. *Clin Nutr* 2009;28(02):162-168
- O'Kane SM, Mulhern MS, Pourshahidi LK, Strain JJ, Yeates AJ. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review. *Nutr Rev* 2018;76(06):418-431
- Winther KH, Bonnema SJ, Cold F, et al. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population. *Eur J Endocrinol* 2015;172(06):657-667
- Nordio M, Pajalich R. Combined treatment with Myo-inositol and selenium ensures euthyroidism in subclinical hypothyroidism

- patients with autoimmune thyroiditis. *J Thyroid Res* 2013;2013:424163
- 34 Pizzulli A, Ranjbar A. Selenium deficiency and hypothyroidism: a new etiology in the differential diagnosis of hypothyroidism in children. *Biol Trace Elem Res* 2000;77(03):199–208
 - 35 Duntas LH, Benvenha S. Selenium: an element for life. *Endocrine* 2015;48(03):756–775
 - 36 Wang L, Wang B, Chen SR, et al. Effect of Selenium Supplementation on Recurrent Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease: A Prospective Pilot Study. *Horm Metab Res* 2016;48(09):559–564
 - 37 Zheng H, Wei J, Wang L, et al. Effects of Selenium Supplementation on Graves' Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018;2018:3763565
 - 38 Kahaly GJ, Riedl M, König J, Diana T, Schomburg L. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Selenium in Graves Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(11):4333–4341
 - 39 Leo M, Bartalena L, Rotondo Dottore G, et al. Effects of selenium on short-term control of hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole: results of a randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest* 2017;40(03):281–287
 - 40 Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al; European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011;364(20):1920–1931
 - 41 Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/ European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5(01):9–26
 - 42 Kaprara A, Krassas GE. [Selenium and thyroidal function; the role of immunoassays]. *Hell J Nucl Med* 2006;9(03):195–203
 - 43 Souza ML, Menezes HC. Processamentos de amêndoa e torta de castanha-do-brasil e farinha de mandioca: parâmetros de qualidade. *Food Sci Technol (Campinas)* 2004;24(01):120–128
 - 44 Andrade GRG, Gorgulho B, Lotufo PA, Bensenor IM, Marchioni DM. Dietary Selenium Intake and Subclinical Hypothyroidism: A Cross-Sectional Analysis of the ELSA-Brasil Study. *Nutrients* 2018;10(06):693
 - 45 Ferreira KS, Gomes JC, Bellato CR, Jordão CP. Concentrações de selênio em alimentos consumidos no Brasil. *Pan Am J Public Health* 2002;11(03):172–177
 - 46 Cozzolino SF. Deficiências de minerais. *Estud Av* 2007;21(60):119–126
 - 47 Cruz JBF, Soares HF. Uma revisão sobre o zinco. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde* 2011;15(01):207–222
 - 48 Rabeh NM, El-Ghandour HA. Effect of Iron, Zinc, Vitamin E and Vitamin C Supplementation on Thyroid Hormones in Rats with Hypothyroidism. *Int J Nutr Food Sci* 2016;5(03):201–221
 - 49 Khanam S. Impact of zinc on thyroid metabolism. *J Diabetes Metab Disord Control* 2018;5(01):00134
 - 50 Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, Matsukura M, et al. Zinc supplementation alters thyroid hormone metabolism in disabled patients with zinc deficiency. *J Am Coll Nutr* 1994;13(01):62–67
 - 51 Kelly GS. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern Med Rev* 2000;5(04):306–333
 - 52 Maxwell C, Volpe SL. Effect of zinc supplementation on thyroid hormone function. A case study of two college females. *Ann Nutr Metab* 2007;51(02):188–194
 - 53 Sinha S, Kar K, Dasgupta A, Basu S, Sem S. Correlation of Serum zinc with TSH in hyperthyroidism. *Asian J Med Sci* 2016;7(01):66–69
 - 54 Institute of Medicine (US). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, D.C.: The National Academic Press; 2001
 - 55 Universidade Estadual de Campinas. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos - TACO. 4a ed. Campinas: NEPA-UNICAMP; 2011
 - 56 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares: POF 2008–2009. Análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2011
 - 57 Germano RMA, Canniatti-Brazaca SG. Importance of iron in human nutrition. *J Brazilian Soc Food Nutr* 2002;24:85–104
 - 58 Dahiya K, Verma M, Dhankhar R, et al. Thyroid profile and iron metabolism: mutual relationship in hypothyroidism. *Biomed Res* 2016;27(04):1212–1215
 - 59 Shukla A, Agarwai S, Gupta A, Sarkar G. Relationship between Body Iron Status and Thyroid Profile in an Adult Population: A Hospital Based Study. *Natl J Lab Med* 2017;(02):1
 - 60 Metwally KA, Farghaly HS, Hassan AF. Thyroid status in Egyptian primary school children with iron deficiency anemia: Relationship to intellectual function. *Thyroid Res Pract* 2013;10:91–95
 - 61 Akhter S, Nahar ZU, Parvin S, Alam A, Sharmin S, Arslan MI. Thyroid status in patients with low serum ferritin level. *Bangladesh J Med Biochem* 2012;5(01):5–11
 - 62 Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Bahcebasi T. Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(01):151–156
 - 63 Ravanbod M, Asadipooya K, Kalantarhormozi M, Nabipour I, Omrani GR. Treatment of iron-deficiency anemia in patients with subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2013;126(05):420–424
 - 64 El-Masry HM, Hamed AM, Hassan MH, Fayed HM, Abdelzاهر MH. Thyroid Function among Children with Iron Deficiency Anaemia: Pre and Post Iron Replacement Therapy. *J Clin Diagn Res* 2018;12(01):BC01–BC05
 - 65 Li S, Gao X, Wei Y, Zhu G, Yang C. The Relationship between Iron Deficiency and Thyroid Function in Chinese Women during Early Pregnancy. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2016;62(06):397–401