

SAÚDE DA TIROIDE, A GRAVIDEZ E A SUPLEMENTAÇÃO EM IODO

THYROID HEALTH, PREGNANCY AND IODINE SUPPLEMENTATION

Liliana Mota Ferreira¹

Resumo: O iodo é um oligoelemento essencial à vida, e com o passar dos anos têm vindo a surgir progressos com o intuito de alcançar a sua suficiência em todos os países. No entanto, alguns subgrupos da população encontram-se mais vulneráveis, como é o caso de mulheres grávidas e as que amamentam, pois, as necessidades de iodo nestas fases do ciclo de vida encontram-se aumentadas. Por isso, é fundamental que os défices de iodo sejam evitados ou revertidos, uma vez que, mesmo sendo leves a moderados, podem afetar o neurodesenvolvimento fetal bem como a função tiroideia materna. Assim, esta revisão teve por objetivo perceber o que pode influenciar o aporte de iodo e quais as estratégias que contribuem para a sua adequação, referindo entre outras a suplementação, visto que vários estudos sugerem que se associa à melhoria do neurodesenvolvimento fetal, à prevenção do aumento da tiroglobulina, bem como o volume da tiroide. Parecendo também melhorar a hormona tiroestimulante, mas

¹ Instituto Politécnico de Leiria - Escola Superior de Saúde: Leiria, PT



sem efeitos verificados a nível das hormonas tiroideias totais e livres. Apesar da suplementação até ao momento parecer segura e ser cada vez mais recomendada por autoridades de saúde, os efeitos referentes aos riscos e benefícios da sua aplicação em áreas de deficiência leve a moderada de iodo parecem ainda controversos, pelo que é necessária mais investigação sobre esta matéria.

Palavras chaves: Défice de iodo. Gravidez. Iodo. Neurodesenvolvimento fetal. Suplementação de iodo.

Abstract: Iodine is an essential trace element for life, and over the years progress has been made in order to achieve its sufficiency in all countries. However, some population subgroups are more vulnerable, as is the case of pregnant women and those who

breastfeed, because the iodine needs at these stages of the life cycle are increased. Therefore, it is essential that iodine deficits are avoided or reversed, since, even if they are mild to moderate, they can affect fetal neurodevelopment as well as maternal thyroid function. Thus, this review aimed to understand what can influence the intake of iodine and which strategies contribute to its adequacy, referring, among others, to supplementation, since several studies suggest that it is associated with the improvement of fetal neurodevelopment, prevention of increased thyroglobulin as well as thyroid volume. It also appears to improve thyroid-stimulating hormone, but with no effects on total and free thyroid hormones. Although supplementation so far seems safe and is increasingly recommended by health authorities, the effects regarding



the risks and benefits of its application in areas of mild to moderate iodine deficiency still seem controversial, so more research is needed on this matter.

Keywords: Iodine deficit. Pregnancy. Iodine. Fetal neurodevelopment. Iodine supplementation.

INTRODUÇÃO

O iodo é um oligoelemento necessário e essencial à vida encontrando-se sob múltiplas formas químicas, das quais se destacam o iodeto, iodato e iodo elementar (Santana Lopes et al., 2012).

Este micronutriente desempenha múltiplas funções do organismo, sendo a principal a síntese de hormonas da tiroide, a triiodotironina (T3) e a tetraiodotironina (tiroxina ou T4), onde o iodo faz parte da estrutura quí-

mica destas hormonas, correspondendo a 65% e 59% do seu peso molecular, respetivamente (Panel on Micronutrients, 2002) (Rousset et al., 2015).

As hormonas da tiroide são responsáveis pela regulação do metabolismo celular, nomeadamente a taxa de metabolismo basal e temperatura corporal, e possuem um papel no crescimento e no desenvolvimento dos órgãos, especialmente na maturação do sistema nervoso central (SNC) durante o período fetal e posteriormente o neurodesenvolvimento nos primeiros anos de vida. No entanto, para que a síntese de hormonas da tiroide ocorra o ser humano necessita de fontes exógenas de iodo, uma vez que não o consegue produzir endogenamente (Sheila, 2011)(Santana Lopes et al., 2012)(Delshad & Azizi, 2019).

A carência deste mi-



cronutriente representa um problema de saúde pública a nível mundial e a iodização universal do sal (USI) tem sido a principal estratégia segura, econômica e sustentável para garantir a ingestão suficiente de iodo a todos os indivíduos, sendo hoje em dia a maneira mais eficaz de alcançar a eliminação dos distúrbios por deficiência de iodo (DDI) (WHO et al., 2007).

No entanto, durante a gravidez as necessidades de iodo podem não ser atendidas apenas através da alimentação, devido ao incremento da síntese de hormonas da tiroide, transferência de iodo para o feto e aumento da filtração glomerular, resultando num aumento das perdas urinárias de iodo. Durante a lactação as necessidades deste micronutriente também se encontram aumentadas, pois o iodo é secretado no leite materno, servindo como

fonte crucial para o lactente (Candido et al., 2019)(Guo et al., 2020)(Vural et al., 2021) (Aakre et al., 2020).

Assim, nesta etapa do ciclo de vida a suplementação poderá ser considerada, exceto em mulheres com patologias da tiroide conhecidas (Santana Lopes et al., 2012).

Porém, ainda surgem muitas dúvidas, sobre a necessidade, riscos e benefícios, quando se fala em suplementação de iodo na gravidez, principalmente em mulheres com deficiência leve a moderada de iodo (Zhao et al., 2018).

O presente artigo tem então como objetivo, rever a literatura sobre o aporte de iodo, o que o influencia, bem como as suas consequências na função da tiroide e no neurodesenvolvimento da descendência, procurando compreender mais especifica-



mente qual o papel da suplementação de iodo na gravidez e em que situações se encontra indicada.

METODOLOGIA

Uma pesquisa de artigos científicos foi realizada entre os dias 6 de março e 1 de junho de 2021, nas bases de dados PubMed, Web of Science e SciELO, onde foram utilizados os seguintes descritores combinados e/ou isolados: Iodo; Tireoide; Gestação; Gravidez; Suplementos de iodo; Benefícios; Riscos; Crianças; Neurodesenvolvimento; Função cognitiva.

Para revisão foram apenas considerados artigos sobre a espécie humana, escritos em inglês ou em português e publicados entre os anos 2011 e 2021.

Após a leitura do título e resumo de todos os artigos en-

contrados, foi feita a seleção apenas daqueles relacionados com o tema em estudo e procedeu-se à análise de cada um.

O IODO E O SEU METABOLISMO

O iodo é um oligoelemento essencial à vida e como o nosso corpo é incapaz de o produzir, a sua obtenção provém maioritariamente da dieta. Assim, o iodo é absorvido no trato gastro-intestinal, passando para a corrente sanguínea e sendo posteriormente captado pela tireoide, através de um transportador específico existente na membrana basolateral dos tireócitos, o co-

-transportador sódio-iodeto (NIS, Na⁺/I⁻ Symporter), que transporta ativamente o ião (Sun, 2014)(Chittimoju & Pearce, 2019).

O NIS, não está presente



só na tiroide, também se encontra noutros tecidos extratiroideus com a capacidade de captar iodo, como glândulas salivares, estômago, intestino, plexo coroide, rins, placenta, ovários e mamas, permitindo assim a passagem de iodo para o feto durante a amamentação (Ravera et al., 2017).

A produção hormonal, na glândula da tiroide só é possível após a captação de iodo através do NIS, a sua transferência para o coloide (glicoproteína chamada tiroglobulina) e posterior oxidação. O principal regulador da atividade do NIS é a hormona tiroestimulante (TSH), modulando assim a libertação de T3 e T4 das células foliculares da tiroide. Este mecanismo permite obter níveis de iodo na tiroide 20 a 50 vezes superiores aos níveis plasmáticos, pelo que 70%-80% dos 15 a 20 mg de iodo presentes no organismo de um adulto saudá-

vel se encontram na glândula da tiroide (Ravera et al., 2017)(Sun, 2014).

Ao nível dos tecidos extratiroideus ocorre conversão da T4 em T3 ativo ou T3 reverso inativo (rT3), através de enzimas, denominadas desiodinases. Existem três tipos de desiodinases: tipo I, II e III. Os tipos I (DIO1) e II (DIO2) estão localizados no fígado, rins, músculos e glândula da tiroide. As desiodinases do tipo III (DIO3) estão localizadas no SNC e na placenta. DIO1 e DIO2 convertem T4 na forma ativa T3, e DIO3 converte T4 na forma inativa rT3 (Shahid et al., 2020).

As hormonas libertadas pela tiroide, circulam no plasma maioritariamente ligadas a proteínas, correspondendo a cerca de 99% e apenas 1% circula livremente no sangue (Shahid et al., 2020).



As proteínas transportadoras incluem globulina de ligação à tiroxina (TBG), transtirretina e albumina. A transtirretina transporta tiroxina e retinol, e a TBG transporta a maioria (dois terços) da T4, uma vez que, apresenta maior afinidade de ligação, no entanto os seus valores séricos são influenciados por vários fatores, nomeadamente a gravidez, onde se verifica um aumento dos níveis de TBG com posterior aumento da concentração total de T3 e de T4 (Shahid et al., 2020) (Pirahanchi et al., 2020).

Porém, são as formas livres das hormonas tiroideias que exercem os efeitos metabólicos nos tecidos-alvo, através da ligação a recetores nucleares (TR) e após exercerem os seus efeitos, as hormonas tiroideias sofrem ação das desidinases presentes nos tecidos e em seguida são metabolizadas pelo fígado, sendo

excretadas nas fezes. O iodo resultante da desiodação pode ser reutilizado ou excretado na urina (Oliveira et al., 2018).

ESTADO DE IODO A NÍVEL GLOBAL

A importância do iodo no nosso organismo é inegável e assegurar a sua adequada ingestão é fundamental.

Desde 2003, tem ocorrido um aumento constante no número de países que alcançaram o nível ideal de ingestão de iodo e um declínio dos países com insuficiente ingestão tem-se vindo a verificar. Com base em pesquisas recentes, 23 dos 194 países dos estados membros da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2019 apresentavam uma ingestão deficiente de iodo, tendo-se verificado uma redução de 31 países em relação a 2003 (Release,



2019).

No entanto, apesar das melhorias verificadas, ainda existem situações em que as mulheres engravidam com baixas reservas de iodo e as crianças nascem desprotegidas, estando expostas às consequências adversas desta carência (Release, 2019).

Apesar da deficiência grave de iodo hoje em dia, ser menos comum, a deficiência leve a moderada afeta cerca de dois terços das mulheres grávidas nos países da Europa mesmo em áreas com nutrição adequada de iodo (Zimmermann et al., 2015) (Torres et al., 2020)(Aakre et al., 2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a deficiência de iodo é a principal causa mundial evitável de doenças mentais e do desenvolvimento, devendo ser encarado como

um problema de saúde pública (WHO et al., 2007).

O ESTADO DE IODO NA GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO

O estado nutricional das mulheres durante a gravidez pode ter um efeito considerável na saúde materna e fetal e no resultado perinatal (Torres et al., 2020).

Nesta fase do ciclo de vida as necessidades de iodo encontram-se aumentadas em cerca de 50%, sendo a dose diária recomendada na gravidez e amamentação, pela OMS, de 250 µg/dia em comparação com as 150 µg/dia nas mulheres não grávidas, já o Institute of Medicine (IOM) recomenda uma dose diária de 220 µg/dia na gravidez e 290 µg/dia na lactação (WHO et al., 2007) (Padovani et al., 2006) (Delshad & Azizi, 2019).



As necessidades aumentadas de iodo são explicadas pelo aumento de 2 a 3 vezes dos níveis séricos da TBG, devido à influência crescente do estrogênio circulante e pela estimulação do recetor da TSH pela gonadotrofina coriônica humana (hCG), que atinge o pico entre a 8^a e 11^a semanas de gravidez. Por outro lado, aumenta a excreção renal de iodeto, devido ao aumento de 30 a 50% da taxa de filtração glomerular, começando no final do primeiro trimestre e persistindo ao longo da gestação (Candido et al., 2019)(Guo et al., 2020)(Vural et al., 2021).

No início da gravidez, também ocorrem transferências de iodo da mãe para o feto, uma vez que, antes das 20 semanas de gestação o feto não consegue produzir hormonas da tiroide de forma independente e mesmo após este período a síntese de hormo-

nas tiroidianas fetais dependem do iodo materno. O aumento da atividade da desidase tipo III na placenta aumenta a degradação da tiroxina (T4) para a forma inativa de triiodotironina reversa (rT3), sendo uma grande quantidade de iodo consumida (Zhao et al., 2019)(Vural et al., 2021).

Mesmo depois da gravidez as necessidades de iodo permanecem elevadas nas mulheres que se encontram a amamentar, uma vez que, o tecido mamário expressa o NIS sendo cerca de 40 a 50% do iodo ingerido segregado no leite materno (Aakre et al., 2020).

Assim, conclui-se que as necessidades de iodo variam ao longo do ciclo de vida (Quadro I) sendo a gravidez e a amamentação de grande importância. No entanto, apesar das necessidades aumentadas de iodo é importante considerar que o excesso de



iodo, também tem efeitos adversos para a saúde e como tal não é aconselhável que se ultrapasse o limite máximo de ingestão tolerável (UL) de iodo (Quadro II) (Intakes et al., 2001)(Zhou & Chen, 2006)(WHO et al., 2007).

Tabela 1 – Dose Diária Recomendada de iodo

Idade ou grupo populacional	DDR (µg/dia)
0-5 anos	90
6-12 anos	120
> 12 anos	150
Grávidas e lactentes	250

Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO et al., 2007).

Tabela 2 – Limite Tolerável (UL) de iodo

Idade ou grupo populacional	UL (µg/dia), segundo	
	EFSA	IOM
1 – 3 anos	200	200
4 – 6 anos	250	300
7 – 10 anos	300	300
11 – 14 anos	450	300
15 – 17 anos	500	900
Adultos	600	1100
Grávidas e lactentes	600	1100

Fonte: *European Food Safety Authority* (EFSA) e *Institute of Medicine* (IOM) (Intakes et al., 2001)(Zhou & Chen, 2006)



MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO APORTE DE IODO

Geralmente são recomendados quatro métodos para avaliação da nutrição de iodo nas populações: concentração urinária de iodo (UI), taxa de bócio, hormona tiroestimulante sérica (TSH) e tiroglobulina sérica (Tg). Estes indicadores são complementares, na medida em que a IU é um indicador sensível da ingestão recente de iodo (dias) e a Tg mostra uma resposta intermediária (semanas a meses), enquanto as mudanças na taxa de bócio refletem a nutrição de iodo em longo prazo (meses a anos) (Zimmermann, 2008).

AVALIAÇÃO DO TAMANHO DA TIROIDE

O método histórico para avaliar a nutrição de iodo é a

avaliação do tamanho da tiroide, porque a deficiência de iodo está associada a um aumento da taxa de bócio (Zimmermann & Andersson, 2012).

Em áreas de deficiência de iodo moderada a grave, o estado de iodo foi avaliado por palpação do bócio. Por outro lado, em áreas com deficiência leve de iodo, onde o bócio é menor, a palpação apresenta baixa sensibilidade e especificidade, portanto, a medição do volume da tireoide por ultrassom é preferível (Sun, 2014).

Assim sendo, o bócio é um biomarcador funcional que pode ser aplicado a indivíduos e populações, contudo é um indicador subjetivo (Zimmermann & Andersson, 2012).

DOSEAMENTO DA UIC

Comumente o marca-



dor universal usado para o doseamento do estado de iodo é a concentração de iodo urinário (UIC), uma vez que mais de 90% do iodo da dieta é excretado por via renal em 24 a 48 horas, refletindo a ingestão recente de iodo (dias) (Zimmermann, 2009)(Sun, 2014).

A UIC pode ser determinada a partir da urina das 24 horas ($\mu\text{g/L}$), sendo considerada o gold standard, no entanto por vezes torna-se impraticável, sendo nesse caso utilizada uma amostra ocasional de urina ($\mu\text{g/L}$) (Panel & Nda, 2014).

De notar que o doseamento da UIC pode variar consideravelmente entre os indivíduos, tanto de um dia para o outro como entre dias, devido às diferentes concentrações de iodo ingeridas por dia, bem como alterações ao nível da hidratação. Portanto, devido a esta grande

variabilidade intra individual prevista, de acordo com a OMS, a UIC deve ser doseada a nível de grupo, utilizando-se uma amostra ocasional de urina de cada participante, sendo o doseamento em crianças de idade escolar o principal indicador da nutrição em iodo de uma população, (usando-se o valor mediano de UIC - mUIC) com valores adequados entre os 100 e 199 $\mu\text{g/L}$ e em mulheres grávidas os valores considerados variam entre os 150 e 249 $\mu\text{g/L}$ (WHO et al., 2007) (Aakre et al., 2020).

Assim, considerando-se como um indicador pouco invasivo, fácil de executar e barato, a OMS recomenda o doseamento da UIC para a avaliação do aporte de iodo numa população (QUADRO III), tendo em conta que, uma determinada população (exceto grávidas) não apresenta défice de iodo quando a mUIC é



de 100-299 $\mu\text{g/L}$ e existem menos 50 $\mu\text{g/L}$ (WHO et al., 2007).
de 20% de amostras com UIC <

Tabela 3- Classificação do aporte de iodo em função da mUIC.

	mUIC ($\mu\text{g/L}$)	Aporte de iodo
População em geral	< 20	Défice grave de iodo
	20 - 49	Défice moderado de iodo
	50 - 99	Défice ligeiro de iodo
	100 - 199	Adequado/ótimo
	200 - 299	> Adequado
	≥ 300	Excessivo
	mUIC ($\mu\text{g/L}$)	Aporte de iodo
Grávidas	< 150	Insuficiente
	150 – 249	Adequado
	250 – 499	> Adequado
	≥ 500	Excessivo (relativamente à quantidade necessária para prevenir o défice de iodo)
	mUIC ($\mu\text{g/L}$)	Aporte de iodo
Lactentes e crianças com menos de 2 anos	< 100	Insuficiente
	≥ 100	Adequado

Fonte: Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO et al., 2007)

Em alternativa ao dose- de 24 horas ou através da UIC de
amento do iodo urinário expresso uma amostra ocasional, também
através da UIC de uma amostra pode ser feito o doseamento do



iodo urinário em relação à creatinina (IU/Creatinina). A creatinina é produzida endogenamente como um produto da degradação da creatina e normalmente aparece na urina a uma taxa relativamente constante ao longo de um período de 24 horas, quando o consumo de líquidos é regular. Com base nessa suposição, expressar UI/creatinina eliminaria qualquer flutuação na ingestão de líquidos. No entanto, existem limitações que podem alterar os resultados, como a baixa concentração de creatinina em indivíduos desnutridos, as variações do nível de creatinina que ocorrem consoante a idade, o sexo e a raça, sendo que atualmente ainda não foram desenvolvidas diretrizes para este parâmetro durante a gravidez (Censi et al., 2019) (WHO et al., 2007)(Rodriguez-Diaz & Pearce, 2020).

DOSEAMENTO DA TIROGLOBULINA (TG)

Tanto os valores de UI/Creatinina, como os da UIC não fornecem qualquer informação sobre a função da tireoide, apenas refletem a excreção urinária e os níveis circulantes de iodo.

Outro biomarcador populacional para avaliar o estado de iodo que recentemente despertou interesse é a tiroglobulina (Tg). A Tg é uma proteína precursora da síntese das hormonas da tireoide e é produzida e secretada pela glândula da tireoide, podendo ser detetada no sangue em todos os indivíduos saudáveis (Chittimoju & Pearce, 2019).

Em casos de hiperplasia tireoideia e bócio característico da deficiência de iodo, os níveis de Tg sérica aumentam, refletindo a nutrição de iodo por um período de meses ou anos (WHO et al.,



2007).

Num estudo recente sobre a suplementação de iodo que envolveu três grupos de mulheres (mulheres grávidas eutireoidianas que não receberam suplementos de iodo; mulheres que receberam suplementos de iodo antes da concepção; e mulheres que receberam suplementos de iodo no início das suas gestações), a UIC diferiu consideravelmente entre as mulheres com e sem suplementação de iodo, refletindo a suplementação contínua, enquanto a Tg diminuiu apenas em mulheres com suplementação de iodo de longa data, refletindo as reservas pré-existentes de iodo na tireoide. Portanto, a Tg no meio da gravidez era o marcador mais confiável do estado de iodo antes da concepção e no primeiro trimestre da gravidez, período este crucial para o desenvolvimento do cérebro do feto (Censi et al.,

2019).

No entanto, este biomarcador é especialmente utilizado em crianças em idade escolar, para distinguir ingestão insuficiente e adequada de iodo. No caso das grávidas a sua utilização poderá ser controversa, uma vez que as mudanças fisiológicas que ocorrem neste período acabam por influenciar os níveis séricos de Tg. O bócio e estimulação de TSH em áreas de bócio endêmico e os anticorpos anti-Tg podem também causar complexas interferências neste parâmetro (Chittimoju & Pearce, 2019) (Harding et al., 2017).

Assim, os dados relativos a adultos e mulheres grávidas são conflitantes e grandes ensaios clínicos randomizados nacionais e internacionais controlados por placebo são necessários para avaliar o papel da Tg sérica como biomarcador da ingestão de iodo



na população em geral (Prete et al., 2015).

DOSEAMENTO DA TSH

A hipófise secreta TSH em resposta aos níveis circulantes de T4. A TSH sérica aumenta quando as concentrações séricas de T4 estão baixas e diminui quando estão elevadas. A deficiência de iodo reduz a T4 circulante e aumenta a TSH sérica, deste modo as populações com deficiência de iodo geralmente têm concentrações séricas de TSH mais altas, do que os grupos com iodo suficiente. No entanto, a diferença não é significativa. Portanto, a concentração de TSH no sangue em crianças em idade escolar e adultos não é um marcador prático para determinar a deficiência de iodo, e o seu uso de rotina para pesquisas em escolas não é recomendado. Em contras-

te, a TSH em recém-nascidos é um indicador valioso para a deficiência de iodo, por apresentar um baixo teor de iodo em comparação com a do adulto, sendo a renovação do iodo muito maior (Zimmermann, 2008).

ALCANÇAR AS NECESSIDADES DE IODO

A principal via de aporte de iodo é a dieta, no entanto a maioria dos alimentos encontrados na natureza contém relativamente pouco iodo, diferindo a disponibilidade deste micronutriente por área geográfica, sendo a deficiência mais associada a regiões montanhosas, como Himalaias e Alpes, e áreas com inundações frequentes. Além disso, outras regiões também apresentam escassez desse mineral, como África Central, Ásia Central, Europa e em locais onde



os solos são pobres (Candido et al., 2019).

De forma a garantir a suficiente ingestão de iodo a cada indivíduo, a OMS e o Fundo de Emergência das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) recomendam a iodização universal do sal (USI) como estratégia global. Quando a ingestão de sal iodado é de natureza voluntária, as populações em maior risco, como mulheres grávidas, mães que amamentam e crianças menores de dois anos de idade podem não receber uma quantidade suficiente de iodo, devendo ser realizadas campanhas periódicas para estimular o consumo de sal iodado (Torres et al., 2020)(WHO et al., 2007).

Em regiões remotas onde USI é inexecutável a OMS sugere a suplementação diária oral de iodo ou uma suplementação semestral / anual de óleo

iodado em mulheres grávidas e crianças menores de 2 anos (WHO et al., 2007).

Ainda no caso de mulheres grávidas, segundo um estudo transversal realizado no Teerão com 884 mulheres no terceiro trimestre de gravidez, apesar da implementação de estratégias de sal iodado, aproximadamente 5% da população grávida apresentava concentrações urinárias de iodo perinatais $<150 \mu\text{g/L}$. Sugerindo, para além da utilização do sal iodado, a importância do planeamento apropriado da gravidez, dos intervalos de tempo adequados entre as gestações (>12 meses a <5 anos) e uma nutrição apropriada antes e durante o período gestacional, como estratégias fundamentais (Gargari et al., 2020).

No entanto, para que os hábitos nutricionais sejam adequados durante a gravidez



e amamentação, a educação em saúde desempenha um papel fundamental. As mulheres devem ser orientadas, sobre quais os alimentos e em que quantidades devem ser consumidos, de forma a atingirem a ingestão alimentar ideal. Devendo ainda ser incluído aconselhamento sobre o uso de suplementos que contenham ferro, ácido fólico e iodo (Torres et al., 2020).

Um estudo observacional realizado na Catalunha com uma amostra de mulheres grávidas (n- 970), mostrou que através do aconselhamento educacional individual sobre hábitos alimentares, realizado no primeiro trimestre da gravidez, melhorou os valores de UIC, que aumentaram do primeiro para o segundo trimestre e se mantiveram estáveis no terceiro trimestre, (172µg/L, 210 µg/L e 202,5 µg/L, respectivamente), sendo que os alimen-

tos que mais impactaram a UIC foram o consumo de leite e o sal iodado, além da suplementação com iodeto de potássio (KI) (Torres et al., 2020)(Torres et al., 2017).

Deste modo, a intervenção educacional dietética deve ser considerada uma componente essencial durante a gravidez de forma a promover uma nutrição ideal de iodo, principalmente em mulheres cujo baixo nível socioeconómico, barreiras linguísticas e culturais dificultam o acesso ao sistema de saúde pública, fatores estes que levam a uma menor adesão tanto à política de iodação do sal, quanto aos suplementos de iodo na preconcepção e gravidez, bem como uma baixa ingestão de alimentos ricos em iodo (Magri et al., 2018).

SUBSTÂNCIAS QUE PODEM AFETAR A CAPTAÇÃO DE



iodo**ALIMENTOS**

O consumo de alimentos que contêm bociogénicos, substâncias que interferem na captação de iodo pela tireoide podem exacerbar a deficiência deste mineral. Os alimentos ricos em bociogénicos incluem a soja, a mandioca e vegetais crucíferos (como o repolho, os brócolos e a couve-flor). Para além dos alimentos mencionados, as deficiências de ferro e / ou de vitamina A também podem impactar na captação do mineral. No entanto, estas questões preocupam principalmente as pessoas que vivem em áreas propensas à deficiência de iodo. Já a maioria das pessoas que ingerem adequadamente iodo e comem uma variedade de alimentos, parece não existir problemas relativamente ao con-

sumo de alimentos bociogénicos, quando em quantidades moderadas (Panel & Nda, 2014)(National Institutes of Health, 2021).

TABACO

O tabaco por conter cianetos que se transformam em tiocianatos, quando o tabaco é fumado, também inibem competitivamente a captação de iodo. Porém, a relação exata entre tabagismo e a função tiroidiana é controversa. Alguns estudos têm demonstrado que o tabaco desempenha um papel significativo no desenvolvimento da disfunção tiroideia. No caso da gravidez as mudanças podem surgir tanto na mãe como no feto, apresentando-se mudanças na UIC e diminuição do conteúdo de iodo no leite materno, no entanto são necessários mais estudos que comprovem estes achados, mas indepen-



dentemente das consequências provocadas na função tiroideia, fumar durante a gravidez encontra-se associado ao aumento de problemas de saúde, tanto para as mães como para os bebês (Torres et al., 2017) (Jandíková et al., 2017)(Zhang et al., 2019)(Mund et al., 2013).

FLÚOR

O iodo, o flúor, o cloro e o bromo são elementos halógenos que se encontram presentes no nosso cotidiano, o problema é que o iodo não se encontra em grandes quantidades, acabando por competir com os outros halógenos que se encontram em maiores concentrações. Diversas linhas de evidência têm demonstrado que o flúor inibe a expressão e funcionalidade do NIS, contribuindo assim para a absorção de iodo prejudicada, capa-

cidade de concentração de iodo diminuída e distúrbios por deficiência de iodo. As descobertas sugerem ainda que há janelas de suscetibilidade ao longo da vida em que a exposição crônica ao flúor na infância pode influenciar o estado de iodo a longo prazo e os resultados de saúde na idade adulta. Além disso, a deficiência de iodo na gravidez pode ter implicações profundas na saúde da descendência, incluindo o risco de aborto espontâneo, natimorto, QI reduzido e maior risco de transtornos do déficit de atenção e hiperatividade, e transtornos do espectro do autismo (Waugh, 2019).

Um estudo caso-controlo onde foram selecionados 198 casos e 213 controles, comparou as medições da quantidade média de hormonas da tiroide (T3, T4 e TSH) em pessoas com doença da tiroide (especificamente, hipoti-



reoidismo) e pessoas sem doença da tireoide em relação às concentrações de flúor na água potável e várias outras variáveis (sexo, história familiar, consumo de água, exercícios, outras condições de doença). Concluindo-se que o flúor tem impacto nas hormonas da tireoide, especialmente TSH e T3, mesmo na concentração padrão de menos de 0,5 mg / L (KheradPisheh et al., 2018).

No entanto, apesar das descobertas que têm vindo a ser feitas são necessários mais estudos sobre os efeitos da exposição crónica de baixo nível ao flúor na função tireoideia (Malin et al., 2018).

DEFICIÊNCIA DE IODO E AS SUAS CONSEQUÊNCIAS

Quando a ingestão de iodo fica abaixo dos níveis recomendados, a tireoide pode não

conseguir sintetizar quantidades suficientes de hormonas da tireoide, podendo originar resultados adversos, coletivamente conhecidos como distúrbios por deficiência de iodo (DDI) (QUADRO IV), sendo que o período mais crítico vai do segundo trimestre de gravidez ao terceiro ano após o nascimento (Kapil, 2007) (WHO et al., 2007)(Zimmermann, 2012).



Tabela 4– Consequências provocadas pelo déficit de iodo

Etapas da vida	Consequências do déficit de iodo na saúde
Todas as idades	Bócio Hipotireoidismo Susceptibilidade aumentada à radiação nuclear
Gestação	Tireoidite autoimune durante a gestação Aborto espontâneo Parto pré-termo Nado-morto Malformações congênitas Mortalidade perinatal
Recém-nascido	Baixo peso à nascença Cretinismo endêmico Mortalidade infantil
Criança e adolescente	Atraso mental QI diminuído Atraso do crescimento somático Hipertireoidismo induzido pelo iodo
Adulto	Atraso mental Hipertireoidismo induzido pelo iodo Anovulação e infertilidade nas mulheres

Durante a gravidez e a deficiência de iodo pode afetar assim a função tiroideia materna e a do no período pós-parto a deficiência de iodo pode afetar assim a função tiroideia materna e a do



recém-nascido, bem como o desenvolvimento neuropsicológico posterior da criança, levando ao comprometimento do desenvolvimento infantil (Aakre et al., 2020)(Torres et al., 2020).

Os bebês são vulneráveis à deficiência de iodo devido às suas baixas reservas de iodo na tiroide, o elevado turnover de tiroxina e alta necessidade de iodo por peso corporal, comparando com outras faixas etárias. Os bebês amamentados dependem assim da ingestão materna de iodo para o ótimo crescimento e desenvolvimento (Aakre et al., 2020).

A tiroide fetal desenvolve-se por volta de 10 a 12 semanas de gestação e torna-se funcional na 16^a a 20^a semanas. Portanto, durante a primeira metade da gestação o feto é dependente das hormonas tiroideias maternas para o desenvolvimento

neuronal, especialmente a mielinização. Um crescente corpo de evidências tem demonstrado os efeitos críticos da deficiência de iodo materna sobre os resultados fetais, resultados obstétricos e quociente de inteligência (QI) infantil (Daniel Y. Wang, Douglas B. Johnson, 2017).

A deficiência grave de iodo durante a gravidez é conhecida por causar aumento do risco de mortalidade infantil e perinatal, aborto espontâneo, bócio materno e fetal, hipotireoidismo neonatal e retardo de crescimento. Em áreas com deficiência de iodo mais grave, onde a ingestão materna de iodo é <20 a 25 µg / dia, o cretinismo poderá ocorrer, sendo este um caso extremo (Chittimoju & Pearce, 2019)(Vural et al., 2021) (Dineva et al., 2020) (Candido et al., 2019) (Chittimoju & Pearce, 2019).

Atualmente existe uma



preocupação crescente, de que a deficiência leve a moderada de iodo (concentrações urinárias de iodo (UIC) entre 50 e 150 ug / L) durante a gravidez possa levar ao aumento do tamanho da tiroide e distúrbios da tiroide na mãe, défices cognitivos e dificuldades de aprendizagem em crianças (Delshad & Azizi, 2019) (Guo et al., 2020)

No entanto, os efeitos adversos são menos claros, do que os observados na deficiência de iodo grave (Delshad & Azizi, 2019).

Um estudo de coorte, que contemplava mulheres grávidas (n=5690) de 3 cidades principais do Reino Unido, apesar da presença de iodo insuficiente, não se comprovou qualquer evidência entre a associação da UIC ou IU/ Creatinina e os resultados no nascimento, entenda-se por isto percentil de peso ao nascer

e parto prematuro espontâneo (Charles J.P. Snart et al., 2019).

Já no Reino Unido, um estudo de coorte, Born in Bradford, onde foram avaliadas as UICs e a relação de IU/creatinina de 6971 grávidas com os desfechos neonatais, concluiu que houve uma pequena associação entre IU/creatinina baixo, medido entre as 26-28 semanas de gestação e menor percentil ao nascer e uma maior probabilidade de PIG (pequeno para a idade gestacional). Porém, não houve evidência para apoiar associações entre UI/ Creatinina e todos os outros resultados examinados, incluindo medidas de crescimento intrauterino de exames de ultrassom na 34ª semana de gestação, perímetro cefálico ao nascimento, score APGAR, baixo peso ao nascer, natimorto, parto prematuro e anomalias congénitas (Charles Jonathan Peter Snart et al., 2020).



Outro estudo com as mesmas participantes da coorte Born in Bradford, as concentrações urinárias de iodo (UIC) e as relações IU/creatinina foram medidas obtendo-se os valores de 76 $\mu\text{g} / \text{L}$ e 83 $\mu\text{g} / \text{g}$, respectivamente. O estado de iodo materno foi examinado em relação ao desempenho escolar da criança, outros resultados de aprendizagem, dificuldades sociais e comportamentais e controle sensorio-motor em 5745 crianças de 4 a 7 anos. Concluindo-se que, no geral não houve evidência forte ou consistente para apoiar associações entre UIC ou UI/creatinina e os resultados do neurodesenvolvimento (Threapleton et al., 2020).

Apesar dos resultados observados mais estudos são necessários para explorar as implicações da deficiência de iodo na função tiroideia materna e nos resultados de saúde infantil a lon-

go prazo.

SUPLEMENTAÇÃO DE IODO NA GRAVIDEZ

NECESSIDADES DE SUPLEMENTAÇÃO E DOSAGEM

Como referido anteriormente as orientações da OMS / UNICEF / ICCIDD sobre como alcançar a ingestão adequada de iodo nas populações referem que deve ser feita através da iodização do sal, sendo a utilização de suplementos feita quando a USI é inexequível ou quando esta não assegura um adequado estado de iodo na gravidez (WHO et al., 2007).

As autoridades de saúde incluindo a Associação Americana da Tireoide, a Sociedade de Endocrinologia, a Associação Europeia da Tireoide e a Academia Pediátrica Americana reco-



mendam a suplementação de 150 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de iodo tomado na forma de iodeto de potássio ou iodato de potássio para as mulheres que planeiam engravidar, que estão grávidas e a amamentar, exceto aquelas com patologia tiroideia conhecida (Alexander et al., 2017)(De Groot et al., 2012)(Lazarus et al., 2014)(Paulson et al., 2014)(Santana Lopes et al., 2012).

Apesar da recomendação de suplementação com 150 $\mu\text{g}/\text{dia}$, este valor é uma estimativa feita de forma que se atinja a DDR de iodo na gravidez (250 $\mu\text{g}/\text{dia}$). Ensaio europeus de controle randomizado com suplementação de iodo têm vindo a ser realizados em áreas de deficiência de iodo leve a moderada na Itália, Espanha, Dinamarca, Bélgica e Alemanha, onde se tem mostrado que apesar de diferentes doses e formulações de suplementação de iodo todos os

estudos realizados revelaram um aumento significativo na UIC materna nas mulheres suplementadas (Rodriguez-Diaz & Pearce, 2020).

MOMENTO IDEAL PARA INICIAR A SUPLEMENTAÇÃO

O momento da suplementação de iodo em relação à gestação parece ser crítico. Dado o tempo de ação das hormonas da tiroide no cérebro fetal em desenvolvimento, faz sentido que a suplementação de iodo para mulheres potencialmente deficientes em iodo deva começar, sempre que possível, bem antes da conceção para que se atinjam as reservas adequadas de iodo na tiroide, idealmente 3 meses antes (Censi et al., 2019).

Um estudo realizado na Austrália, com 255 mulhe-



res concluiu que apenas as que tomavam suplementos de iodo com uma quantidade diária de 150 μg / dia, ou superior, alcançaram um estado adequado de iodo (155 μg / L, n = 171), em comparação com os grupos que nunca tinham e começaram a tomar na gravidez (120 μg / L, n = 61), ou não estavam a tomar mais suplementos de iodo (90 μg / L n = 23). Refletindo assim, que a dose é um importante fator de adequação, bem como o tempo de início da suplementação, uma vez que a adequação se verificou apenas em mulheres que tinham começado a suplementação antes da concepção. Outro fator importante da adequação de iodo é a continuidade da toma do suplemento, visto que mulheres que interromperam a suplementação não demonstraram qualquer efeito duradouro do consumo de suplementos no estado atual de

iodo, destacando também a importância da ingestão recente de iodo para a manutenção de uma nutrição adequada (Hynes et al., 2019).

BENEFÍCIOS E SEGURANÇA DA SUPLEMENTAÇÃO EM MULHERES COM DEFICIÊNCIA LEVE A MODERADA DE IODO

A evidência de qualquer benefício direto da suplementação de iodo nos resultados físicos e bioquímicos em mulheres com deficiência de iodo leve a moderada na gravidez foi demonstrada em estudos randomizados. Em Itália (n= 90, placebo – 38 e intervenção – 52), foi administrado diariamente um suplemento contendo 225 μg de iodeto de potássio (desde o 1º trimestre), que mostrou apoiar a função da tiroide materna durante a gravi-



dez, onde os valores mais altos de Tg com o progredir da gravidez não foram observados, não ocorrendo uma hiperestimulação da tireoide, como visto nas mulheres não suplementadas. Também uma meta-análise, realizada em 2014 por Taylor et al., onde foram incluídos 9 ensaios clínicos randomizados controlados (RCTs) e 8 estudos observacionais, levou os pesquisadores a concluir que a suplementação gestacional reduziu o volume da tireoide materna e os níveis de Tg. Metade dos RCTs não mostrou uma mudança na TSH e metade demonstrou um leve aumento no grupo de controle, concluindo-se assim que a suplementação pode prevenir um aumento da TSH (Censi et al., 2019)(Taylor et al., 2014).

Em 2020 foi publicada por Dineva et al. outra revisão sistemática e meta-análise sobre os efeitos da suplementação

de iodo na função da tireoide e no neurodesenvolvimento infantil em gestantes com deficiência leve a moderada de iodo, foram incluídas 37 publicações, das quais 10 RCTs, 4 intervenções não-RCT e 23 estudos observacionais. A maioria dos estudos não mostrou efeito da suplementação de iodo na TSH materno ou infantil e na T4 livre. A maioria dos RCTs descobriu que a suplementação reduziu a Tg materna e em 3 RCTs preveniu ou diminuiu o aumento do volume da tireoide materna durante a gravidez. Três RCTs abordaram o neurodesenvolvimento infantil, onde apenas 1 tinha adequada potência. Meta-análises de 2 ensaios clínicos randomizados não mostraram efeito sobre o desenvolvimento cognitivo da criança, linguagem ou scores motores (Dineva et al., 2020).

Apesar dos estudos que



têm vindo a ser realizados, em oposição aos resultados na deficiência severa de iodo, onde se mostram benefícios claros da suplementação de iodo, o mesmo não se pode afirmar relativamente à deficiência leve a moderada. Muitos dos estudos que têm vindo a ser realizados sobre o efeito da suplementação de iodo nas funções tiroideias maternas e neonatais, neurodesenvolvimento de bebés e desempenho cognitivo de crianças em idade escolar, apresentam resultados pouco esclarecedores no que respeita aos benefícios e riscos da suplementação (Rebagliato et al., 2013)(Bell et al., 2016) (Schiller et al., 2020).

De facto, um estudo realizado em Espanha, não demonstrou benefícios no desenvolvimento neuropsicológico de crianças com 1 ano, cujas mães receberam suplementos de iodo

na gravidez (Rebagliato et al., 2013).

Uma das explicações para as descobertas inconsistentes sobre a suplementação de iodo no desempenho neuropsicológico, relaciona-se com as escalas utilizadas para a avaliação das crianças, como a escala de Bayley, que avalia o desenvolvimento da criança a nível da cognição, motricidade e linguagem de uma forma global, não sendo uma ferramenta sensível para medir o desenvolvimento neuropsicológico, mostrando-se assim necessária a avaliação de funções cognitivas específicas que podem ser mais sensíveis à suplementação de iodo pré-natal.

A atenção visual do bebé tem o potencial de ser uma medida sensível de resultados em estudos de suplementação de iodo pré-natal. Assim a utilização de medidas mais sensíveis em estudos pos-



teriores poderá reduzir resultados inconsistentes (Ershow et al., 2016).

Conclui-se desta análise que resultados pouco claros até ao momento, mostram a necessidade de realização de mais pesquisas, sobre os benefícios e segurança da suplementação de iodo na gravidez em áreas de deficiência leve a moderada, dado a maior recomendação de suplementação de iodo por parte das várias autoridades de saúde (Rodríguez-Díaz & Pearce, 2020) (Verhagen et al., 2020) (Manousou et al., 2021).

IMPACTO DO EXCESSO DE IODO NA GRÁVIDA E NO FETO

A ingestão de iodo ou exposição a quantidades superiores às necessidades diárias recomendadas geralmente parece ser

rara e quando acontece parece ser bem tolerada. No entanto, em certos indivíduos suscetíveis, incluindo aqueles com doença tiroideia preexistente, idosos, fetos e recém nascidos ou pacientes com outros fatores de risco, a probabilidade de desenvolver disfunção tiroideia induzida por iodo pode aumentar (Leung & Braverman, 2014) (Prete et al., 2015).

O excesso de iodo pode estar associado a toma de suplementos de iodo, água, alimentos e medicamentos que contenham iodo em doses elevadas e ao contacto com materiais que contêm iodo, como meios de contraste radiológicos e desinfetantes (Leung & Braverman, 2014).

O excesso de iodo, na gravidez, pode levar à inibição transitória da síntese de hormonas da tiroide, através de um mecanismo conhecido como efeito Wolff-Chaikoff, mecanismo este



descrito pela primeira vez em 1948 pelo Dr. Jan Wolff e Israel Lyon Chaikoff na Universidade da Califórnia em Berkeley, EUA (Leung & Braverman, 2014).

Após alguns dias de exposição contínua a níveis elevados de iodo, normalmente há uma fuga do efeito Wolff-Chaikoff agudo, que é mediada pela regulação negativa do NIS, ou seja, ocorre uma redução do transporte de iodo para os folículos tiroideais. Mulheres com comprometimento subjacente da tireoide, nomeadamente doença autoimune da tireoide, podem não ser capazes de escapar ao efeito Wolff-Chaikoff agudo e o hipotireoidismo pode surgir no contexto de exposição excessiva ao iodo, isto geralmente é visto mais frequentemente em pessoas com tireoidite de Hashimoto. Por outro lado, o efeito Wolff-Chaikoff pode não ocorrer e o hipertireoidismo

poderá ser desenvolvido. No caso do feto a capacidade de escapar totalmente ao efeito não amadurece até cerca de 36 semanas de gestação, podendo o hipotireoidismo ser desenvolvido no contexto de exposição excessiva ao iodo, mesmo quando o eutireoidismo materno é mantido (Chittimoju & Pearce, 2019) (Zhao et al., 2018).

Assim, apesar da eliminação do défice de iodo ser mais importante, o excesso de iodo também deve ser evitado, não devendo a mUIC em grávidas ser superior a 500 µg /L, uma vez que existem risco de consequências adversas para a saúde devendo a ingestão de iodo durante a gravidez ser alta o suficiente para garantir o funcionamento normal da tireoide na mãe e no feto, tendo em consideração que mais iodo não é necessariamente melhor (WHO, 2013)(Verhagen et al., 2020).



CONCLUSÃO

Após esta revisão, pode-se concluir que a preconceção, a gravidez e a gestação, são etapas do ciclo de vida importantíssimas, onde vulnerabilidades relacionadas com a deficiência de iodo podem surgir, uma vez que na gravidez e amamentação as necessidades deste oligoelemento se encontram aumentadas, tornando-se necessário alertar para o conhecimento do iodo, as suas funções no organismo, os seus riscos e benefícios, alimentos onde pode ser encontrado e o que pode influenciar a sua disponibilidade e absorção, como o caso de alguns alimentos, o tabaco e o flúor, que podem prossupor alterações na alimentação, nos hábitos, nas rotinas, sugerindo também a necessidade de um aporte de iodo aumentado. Tendo em

conta a necessidade de transmissão destas informações de forma a contribuir para um melhor estado de saúde, o desenvolvimento de projetos educativos poderá ser uma estratégia a aplicar, tanto para a população em geral, como grávidas em particular. Para além dos programas de fortificação (USI), recomendações sobre suplementos também poderão ser transmitidas, de forma a tentar corrigir situações de aporte inadequado de iodo, no entanto antes de abordar esta estratégia, deve-se perceber qual o estado atual de nutrição em iodo. Sabe-se que deficiências leves a moderadas de iodo podem alterar a função da tireoide e resultar em efeitos adversos no desenvolvimento neurológicos da criança, no entanto a suplementação nestes casos não se encontra totalmente esclarecida, sobre os riscos e benefícios (Rebagliato et al., 2013) (Bell et



al., 2016) (Schiller et al., 2020).

É necessária ainda mais investigação, no caso em específico do desenvolvimento neuropsicológico infantil, a suplementação têm-se mostrado inconclusiva em alguns estudos, o que pode ser explicado pelo tipo de escalas utilizadas para a avaliação das crianças. Devem ser propostas ferramentas mais sensíveis, como a atenção visual do bebê em complemento à avaliação global da cognição, motricidade e linguagem, que tem vindo a ser feita (Ershow et al., 2016).

São assim necessários mais estudos sobre a suplementação de iodo nestas populações, que apresentam deficiência leve a moderada, uma vez que os estudos se mostram insuficientes, por vezes não são randomizados ou são realizados em populações sem deficiência verdadeira de iodo. No entanto, independente-

mente disto os estudos que têm vindo a surgir, não demonstram prejuízos de maior, ou seja, resultados adversos que podem ser verificados em alguns estudos não apresentam significado clínico, sendo a suplementação considerada segura para a mulher grávida. Porém, sugere-se que sejam realizados mais ensaios clínicos controlados e randomizados com grandes dimensões amostrais. É pertinente que em estudos futuros se considere as reservas maternas de iodo intratiroideio, incluindo medidas adequadas de ingestão de iodo na preconceção, que se avaliem as dosagens adequadas de iodo a constar em cada suplemento, que se realizem mais estudos que avaliem o limite de segurança de iodo para grávidas e que se avalie a real quantidade de iodo contida nos suplementos pré-natais, para que se garanta uma suplementação segura e efi-



caz, uma vez que quantidades excessivas de iodo também poderão apresentar consequências para a grávida e para o bebê (WHO, 2013)(Verhagen et al., 2020).

Em suma, espera-se que os resultados de pesquisas futuras possibilitem a criação de medidas de saúde pública que otimizem a função da tireoide da grávida e o neurodesenvolvimento fetal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aakre, I., Morseth, M. S., Dahl, L., Henjum, S., Kjellevoid, M., Moe, V., Smith, L., & Markhus, M. W. (2020). Iodine status during pregnancy and at 6 weeks, 6, 12 and 18 months post-partum. *Maternal and Child Nutrition*, 17(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/mcn.13050>

Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., Grobman, W. A., Laurberg, P., Lazarus, J. H., Mandel, S. J., Peeters, R. P., & Sullivan, S. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 27(3), 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>

Bell, M. A., Ross, A. P., & Goodman, G. (2016). Assessing infant cognitive development after prenatal iodine supplementation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104, 928S-934S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110411>

Candido, A. C., de Moraes, N. de S., Dutra, L. V., Pinto, C. A., Franceschini, S. do C. C., & Alfenas, R. de C. G. (2019). Insuf-



- icient iodine intake in pregnant women in different regions of the world: A systematic review. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 63(3), 306–311. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000151>
- Censi, S., Watutantrige-Fernando, S., Groccia, G., Manso, J., Plebani, M., Faggian, D., Mion, M. M., Venturini, R., Andrisani, A., Casaro, A., Vita, P., Avogadro, A., Camilot, M., Scaroni, C., Bertazza, L., Barollo, S., & Mian, C. (2019). The effects of iodine supplementation in pregnancy on iodine status, thyroglobulin levels and thyroid function parameters: Results from a randomized controlled clinical trial in a mild-to-moderate iodine deficiency area. *Nutrients*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/nu11112639>
- Chittimoju, S. B., & Pearce, E. N. (2019). Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 62(2), 330–338. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000428>
- Daniel Y. wang, Douglas B. johnson, and E. J. D. (2017). Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Physiology & Behavior*, 176(1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.070>.Influence
- De Groot, L., Abalovich, M., Alexander, E. K., Amino, N., Barbour, L., Cobin, R. H., Eastman, C. J., Lazarus, J. H., Luton, D., Mandel, S. J., Mestman, J., Rovet, J., & Sullivan, S. (2012). Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of*



- Clinical Endocrinology and Metabolism, 97(8), 2543–2565. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2803>
- Delshad, H., & Azizi, F. (2019). Iodine nutrition in pregnant and breastfeeding women: sufficiency, deficiency, and supplementation. *Hormones*, 19(2), 179–186. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00160-2>
- Dineva, M., Fishpool, H., Rayman, M. P., Mendis, J., & Bath, S. C. (2020). Systematic review and meta-analysis of the effects of iodine supplementation on thyroid function and child neurodevelopment in mildly-to-moderately iodine-deficient pregnant women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 112(2), 389–412. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa071>
- Ershow, A. G., Goodman, G., Coates, P. M., & Swanson, C. A. (2016). Research needs for assessing iodine intake, iodine status, and the effects of maternal iodine supplementation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(2), 941S-949S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.134858>
- Gargari, S. S., Fateh, R., Bakhshali-Bakhtiari, M., Saleh, M., Mirzamoradi, M., & Bakhtiyari, M. (2020). Maternal and neonatal outcomes and determinants of iodine deficiency in third trimester of pregnancy in an iodine sufficient area. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02863-6>
- Guo, F., Liu, Y., Ding, Z., Zhang, C., Liu, Z., & Fan, J. (2020). Supplemental iodine-containing prenatal multivitamins use and the potential effects on pregnancy outcomes in a mildly iodine-



-deficient region.

org/10.3390/nu11010172

Journal of Endocrinological Investigation. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01321-6>

Harding, K. B., Peña-Rosas, J. P., Webster, A. C., Yap, C. M. Y., Payne, B. A., Ota, E., & De-Regil, L. M. (2017). Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011761.pub2>

Hynes, K. L., Seal, J. A., Otahal, P., Oddy, W. H., & Burgess, J. R. (2019). Women remain at risk of iodine deficiency during pregnancy: The importance of iodine supplementation before conception and throughout gestation. *Nutrients*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/nu11010172>

Intakes, D. R., Vanadium, U., Levels, Z. R., Intakes, D. R., Committee, S., Evaluation, S., Reference, D., Isbn, I., Pdf, T., Press, N. A., Press, N. A., Academy, N., Academy, N., & Press, N. A. (2001). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc : a report of the Panel on Micronutrients ... [et al.], Standing Committee on the Scientific Eva.

Jandíková, H., Dušková, M., & Stárka, L. (2017). The influence of smoking and cessation on the human reproductive hormonal balance. *Physiological Research*, 66(3), S323–S331. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933724>



- Kapil, U. (2007). Health consequences of iodine deficiency. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 7(3), 267–272.
- KheradPisheh, Z., Mirzaei, M., Mahvi, A. H., Mokhtari, M., Azizi, R., Fallahzadeh, H., & Ehrampoush, M. H. (2018). Impact of drinking water fluoride on human thyroid hormones: A case-control study. *Scientific Reports*, 8(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20696-4>
- Lazarus, J., Brown, R. S., Daurmerie, C., Hubalewska-Dydejczyk, A., Negro, R., & Vaidya, B. (2014). 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *European Thyroid Journal*, 3(2), 76–94. <https://doi.org/10.1159/000362597>
- Leung, A. M., & Braverman, L. E. (2014). Consequences of excess iodine. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(3), 136–142. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.251>
- Magri, F., Zerbini, F., Gaiti, M., Capelli, V., Croce, L., Bini, S., Rigamonti, A. E., Fiorini, G., Cella, S. G., & Chiovato, L. (2018). Poverty and immigration as a barrier to iodine intake and maternal adherence to iodine supplementation. *Journal of Endocrinological Investigation*, 42(4), 435–442. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0938-5>
- Malin, A. J., Riddell, J., McCague, H., & Till, C. (2018). Fluoride exposure and thyroid function among adults living in Canada: Effect modification by iodine status. *Environment International*, 121(October), 667–



674. <https://doi.org/10.1016/j.en-vint.2018.09.026>

Manousou, S., Eggertsen, R., Hulthén, L., & Filipsson Nyström, H. (2021). A randomized, double-blind study of iodine supplementation during pregnancy in Sweden: pilot evaluation of maternal iodine status and thyroid function. *European Journal of Nutrition*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02515-1>

Mund, M., Louwen, F., Klingelhoefer, D., & Gerber, A. (2013). Smoking and pregnancy - A review on the first major environmental risk factor of the unborn. *International Journal of Environmental Research and Public*

Health, 10(12), 6485–6499. <https://doi.org/10.3390/ijer-ph10126485>

National Institutes of Health. (2021). Iodine. NIH. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iodine-HealthProfessional/> Oliveira, J. L. da R., Carvalho, D. M. C., & Belo, S. P. M. (2018). Aporte de iodo e função tiroideia na gravidez.

Revista Portuguesa de Clínica Geral, 34(5), 288–306. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v34i5.12094> Padovani, R. M., Amaya-Farfán, J., Colugnati, F. A. B., & Domene, S. M. Á. (2006). Dietary reference intakes:

Application of tables in nutritional studies. *Revista de Nutricao*, 19(6), 741–760. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000600010>

Panel, E., & Nda, A. (2014). Scientific Opinion on Dietary Re-



ference Values for iodine. EFSA Journal, 12(5), 1–57. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3660>

Panel on Micronutrients, S. on U. R. L. of N. and of I. (2002). Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation - Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron.pdf.

Paulson, J. A., Baum, C., Brock-Utne, A. C., Brumberg, H. L., Campbell, C. C., Lanphear, B. P., Lowry, J. A., Osterhoudt, K. C., Sandel, M. T., Spanier, A., Trasande, L., Mortensen, M., Balbus, J. M., Mosby, J. E., Savage, S., & Rogan, W. J. (2014). Iodine deficiency, pollutant chemicals, and the thyroid: New information on an old problem. *Pediatrics*, 133(6), 1163–1168. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0900>

[org/10.1542/peds.2014-0900](https://doi.org/10.1542/peds.2014-0900)

Pirahanchi, Y., Toro, F., & Jialal, I. (2020). Physiology, Thyroid Stimulating Hormone. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/>

Prete, A., Paragliola, R. M., & Corsello, S. M. (2015). Iodine supplementation: Usage “with a grain of salt.”

International Journal of Endocrinology, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/312305>

Ravera, S., Reyna-Neyra, A., Ferrandino, G., Amzel, L. M., & Carrasco, N. (2017). The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Molecular Physiology and Preclinical and Clinical Applications. *Annual Review of Physiology*, 79, 261–289. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034125>



- Rebagliato, M., Murcia, M., Álvarez-Pedrerol, M., Espada, M., Fernández-Somoano, A., Lertxundi, N., Navarrete- Muñoz, E. M., Forns, J., Aranbarri, A., Llop, S., Julvez, J., Tardón, A., & Ballester, F. (2013). Iodine supplementation during pregnancy and infant neuropsychological development. *American Journal of Epidemiology*, 177(9), 944–953. <https://doi.org/10.1093/aje/kws333>
- Release, P. (2019). ANNUAL. 1–31.
- Rodríguez-Díaz, E., & Pearce, E. N. (2020). Iodine status and supplementation before, during, and after pregnancy. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 34(4), 101430. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101430>
- Rousset, B., Dupuy, C., Miot, F., Ph.D., Dumont, J., & MD. (2015). Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/>
- Santana Lopes, M., Jácome De Castro, J., Marcelino, M., Oliveira, M. J., Carrilho, F., & Limbert, E. (2012). Iodo e Tiróide: O que o clínico deve saber. *Acta Medica Portuguesa*, 25(3), 174–178.
- Schiller, T., Agmon, A., Ostrovsky, V., Shefer, G., Knobler, H., & Zornitzki, T. (2020). Moderate Iodine Deficiency Is Common in Pregnancy but Does Not Alter Maternal and Neonatal Thyroid Function Tests. *Frontiers in Endocrinology*, 11(December), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.523319>



- Shahid, M. A., Ashraf, M. A., & Sharma, S. (2020). Physiology, Thyroid Hormone. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
- Sheila, S. A. (2011). Iodine deficiency in pregnancy: The effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients*, 3(2), 265–273. <https://doi.org/10.3390/nu3020265>
- Snart, Charles J.P., Keeble, C., Taylor, E., Cade, J. E., Stewart, P. M., Zimmermann, M., Reid, S., Threapleton, D. E., Poston, L., Myers, J. E., Simpson, N. A. B., Greenwood, D. C., & Hardie, L. J. (2019). Maternal iodine status and associations with birth outcomes in three major cities in the United Kingdom. *Nutrients*, 11(2), 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu11020441>
- Snart, Charles Jonathan Peter, Threapleton, D. E., Keeble, C., Taylor, E., Waiblinger, D., Reid, S., Alwan, N. A., Alwan, N. A., Mason, D., Azad, R., Cade, J. E., Simpson, N. A. B., Meadows, S., Meadows, S., McKillion, A., McKillion, A., Santorelli, G., Waterman, A. H., Zimmermann, M., ... Hardie, L. J. (2020). Maternal iodine status, intrauterine growth, birth outcomes and congenital anomalies in a UK birth cohort. *BMC Medicine*, 18(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01602-0>
- Sun, W. (2014). Iodine-131 and thyroid function. *Environmental Health Perspectives*, 122(2), 8–12. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307737>
- Taylor, P. N., Okosieme, O. E., Dayan, C. M., & Lazarus, J. H. (2014). Impact of iodine supplementation in mild- to-moderate



- iodine deficiency: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 170(1). <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0651>
- Threapleton, D. E., Snart, C. J. P., Keeble, C., Waterman, A. H., Taylor, E., Mason, D., Reid, S., Azad, R., Hill, L. J. B., Meadows, S., McKillion, A., Alwan, N. A., Cade, J. E., Simpson, N. A. B., Stewart, P. M., Zimmermann, M., Wright, J., Waiblinger, D., Mon-Williams, M., ... Greenwood, D. C. (2020). Maternal iodine status in a multi-ethnic UK birth cohort: Associations with child cognitive and educational development. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, July, 1–11. <https://doi.org/10.1111/ppe.12719>
- Torres, M. T., Francés, L., Vila, L., Manresa, J. M., Falguera, G., Prieto, G., Toran, P., Abella, M., Sampedro, N., Miralpeix, G., Villanueva, M., Manzano, C., Cos, J., Soteras, P., Casas, F., Graells, C., Lluçà, M., Ibars, R., ... Hernandez, R. (2017). Iodine nutritional status of women in their first trimester of pregnancy in Catalonia. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 17(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1423-4>
- Torres, M. T., Vila, L., Manresa, J. M., Casamitjana, R., Prieto, G., Toran, P., Falguera, G., & Francés, L. (2020). Impact of dietary habit, iodine supplementation and smoking habit on urinary iodine concentration during pregnancy in a catalonia population. *Nutrients*, 12(9), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu12092656>
- Verhagen, N. J. E., Gowachira-



pant, S., Winichagoon, P., Andersson, M., Melse-Boonstra, A., & Zimmermann, M. B. (2020). Iodine Supplementation in Mildly Iodine-Deficient Pregnant Women Does Not Improve Maternal Thyroid Function or Child Development: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Endocrinology*, 11(October), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.572984>

Vural, M., Koc, E., Evliyaoglu, O., Acar, H. C., Aydin, A. F., Kucukgergin, C., Apaydin, G., Erginoz, E., Babazade, X., Sharifova, S., Perk, Y., & Tunç, T. (2021). Iodine status of Turkish pregnant women and their offspring: A national cross-sectional survey. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 63. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126664>

Waugh, D. T. (2019). Fluoride

exposure induces inhibition of sodium/iodide symporter (NIS) contributing to impaired iodine absorption and iodine deficiency: Molecular mechanisms of inhibition and implications for public health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(6). <https://doi.org/10.3390/ijerph16061086>

WHO. (2013). Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Urinary Iodine Concentrations for Determining Iodine Status in Populations, 1–5. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85972/1/WHO_NMH_NHD_EPG_13.1_eng.pdf

WHO, UNICEF, & ICCIDD. (2007). Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. 1–107.

Zhang, Y., Shi, L., Zhang, Q.,



- Peng, N., Chen, L., Lian, X., Liu, C., Shan, Z., Shi, B., Tong, N., Wang, S., Weng, J., Zhao, J., & Teng, W. (2019). The association between cigarette smoking and serum thyroid stimulating hormone, thyroid peroxidase antibodies and thyroglobulin antibodies levels in Chinese residents: A cross-sectional study in 10 cities. *PLoS ONE*, 14(11), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225435>
- Zhao, W., Li, X., Xia, X., Gao, Z., & Han, C. (2018). Iodine Nutrition During Pregnancy: Past, Present, and Future. *Biological Trace Element Research*, 188(1), 196–207. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1502-z>
- Zhao, W., Li, X., Xia, X., Gao, Z., & Han, C. (2019). Iodine Nutrition During Pregnancy: Past, Present, and Future. *Biological Trace Element Research*, 188(1), 196–207. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1502-z>
- Zhou, J., & Chen, X. (2006). Tolerable upper intake level on vitamins and minerals. In *Wei sheng yan jiu = Journal of hygiene research* (Vol. 33, Issue 6).
- Zimmermann, M. B. (2008). Methods to assess iron and iodine status. *British Journal of Nutrition*, 99(SUPPL. 3), 2–9. <https://doi.org/10.1017/S000711450800679X>
- Zimmermann, M. B. (2012). The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 26(SUPPL. 1), 108–117. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2012.01275.x>
- Zimmermann, M. B., & Andersson, M. (2012). Assessment of



iodine nutrition in populations:
Past, present, and future. *Nu-
trition Reviews*, 70(10), 553–
570. [https://doi.org/10.1111/j.
1753-4887.2012.00528.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00528.x)

Zimmermann, M. B., Gizak,
M., Abbott, K., Andersson, M.,
& Lazarus, J. H. (2015). Iodine
deficiency in pregnant women in
Europe. *The Lancet Diabetes and
Endocrinology*, 3(9), 672–674.
[https://doi.org/10.1016/S2213-
8587\(15\)00263-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00263-6)

