



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **A importância da suplementação de iodo nas grávidas em Portugal Breve estudo**

**Catarina Alexandra Ferreira da Silva Lucas**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr.<sup>a</sup> Eugénia Calvário

**Covilhã, maio de 2014**

## Dedicatória

Aos meus pais e à minha irmã. A eles, tudo devo.

## Agradecimentos

À Isabel Rocha pelo apoio incondicional durante todo o trabalho, companheira desta viagem a todos os níveis emocionais e profissionais, sem ela seria impossível chegar ao resultado final.

Aos meus pais e à minha irmã pelo apoio, compreensão e carinho.

Ao Filipe, por todo carinho que tornou os obstáculos mais fáceis de ultrapassar.

## Resumo

O iodo é um nutriente essencial para a produção de hormonas tiroideias e estas, por sua vez são cruciais para o normal neurodesenvolvimento das crianças. Na gravidez as necessidades iodadas são maiores devido a um conjunto de processos que ocorrem por forma a assegurar a síntese de hormonas tiroideias em quantidades suficientes e manter o eutiroidismo materno e fetal. A carência deste elemento acarreta um conjunto de patologias tanto para a mãe como para o feto conhecidas como “distúrbios por défice de iodo”. Atualmente o cretinismo, o quadro clínico mais severo do défice de iodo, não é encontrado com muita frequência. Em termos gerais, os défices de iodo nas crianças são ligeiros a moderados pelo que as suas manifestações são mais subtis e ténues. Nos últimos anos têm sido realizados estudos um pouco por todo mundo para melhor caracterizar o estado de nutrição de iodo da população em geral, mas principalmente dos grupos mais suscetíveis (grávidas e crianças). Esses resultados demonstraram que 13% da população mundial tem um aporte inadequado de iodo, evidenciado pela baixa concentração média urinária de iodo, e conseqüentemente necessidade de implementar estratégias de prevenção e correção para combater este problema de saúde pública. Portugal não foi exceção e em agosto de 2013 a Direção-Geral da Saúde publicou uma Norma de Orientação Clínica que recomenda a suplementação de iodo em mulheres na preconcepção, gravidez e amamentação, sob a forma de iodeto de potássio (150-200 µg/dia). Esta orientação vai ao encontro de estudos realizados recentemente que demonstraram que as grávidas portuguesas têm um aporte de iodo insuficiente.

## Palavras-chave

Tiroide, Gravidez, Iodo, Suplementação de iodo, Concentração urinária de iodo

## Abstract

Iodine is an essential nutrient to produce thyroid hormones which are crucial for the normal neurodevelopment of children. The iodine needs in pregnancy are higher due to a set of processes which occur to ensure the thyroid hormones production in sufficient quantities and to maintain the maternal and fetal euthyroidism. The lack of this element brings a set of pathologies both for the mother and fetus known as iodine deficiency disorders. Currently the cretinism, the most severe iodine deficiency medical condition, is not frequently found. Generally, the iodine deficiencies in children are mild to moderate and the manifestations are more subtle and tenuous. Over recent years, studies have been carried throughout the world in order to provide a better characterization of the iodine nutrition status in the global population, but mainly in the susceptible groups (pregnant women and children). These results showed that 13% of the world population has an inadequate iodine intake, showed by low urinary iodine concentrations, and consequently a need to implement prevention and control strategies to address this public health problem. Portugal is not an exception and in August 2013 the *Direção-Geral da Saúde* published a *Norma de Orientação Clínica* (Medical Guideline) recommending the iodine supplementation in women before pregnancy, in pregnancy and breastfeeding, in the form of potassium iodide (150-200 µg/day). This orientation meets recent studies results which showed that pregnant Portuguese women have insufficient iodine intake.

## Keywords

Thyroid, Pregnancy, Iodine, Iodine supplementation, Urinary iodine concentration

# Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Índice	vi
Lista de figuras	vii
Lista de tabelas	viii
Lista de acrónimos	ix
Introdução	1
Metodologia	2
Capítulo 1: Tiroide	3
1.1 Fisiologia da Tiroide	3
1.2 Tiroide na Gravidez	5
Capítulo 2: Iodo	7
2.1 Iodo	7
2.2 Metabolismo do iodo	7
2.3 Métodos de avaliação da ingestão de iodo	9
2.3.1 Concentração de iodo urinário	10
2.3.2 Classificação das concentrações médias urinárias de iodo	11
2.4 Recomendações de ingestão de iodo	12
2.5 Consequências do défice de iodo no desenvolvimento	13
2.6 Epidemiologia das concentrações de iodo nas populações	15
2.6.1 Epidemiologia internacional das concentrações de iodo	15
2.6.2 Epidemiologia da concentração de iodo na população portuguesa	17
2.7 Estratégias de prevenção e correção do défice de iodo	18
2.7.1 Iodização universal de sal	18
2.7.2 Outras estratégias	20
2.7.3 Suplementação farmacológica	20
Capítulo 3: Avaliação dos níveis de iodo em grávidas portuguesas	22
3.1 Portugal versus outros países	23
Capítulo 4: Conclusão	25
Referências bibliográficas	27

## Lista de Figuras

Figura 1 - Regulação da produção de hormonas tiroideias	3
Figura 2 - Síntese de hormonas tiroideias	4
Figura 3 - Alterações das concentrações plasmáticas de iodo e das hormonas tiroideias durante a gravidez	6
Figura 4 - Metabolismo do iodo na população em geral sem patologia tiroideia	8
Figura 5 - Metabolismo do iodo em grávidas sem patologia tiroideia	9
Figura 6 - -Comparação entre prevalência da ingestão de iodo insuficiente em crianças em idade escolar nos anos 2003 e 2006 nas principais regiões mundiais	16

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação do aporte e do nível de iodo pela OMS, UNICEF e ICCIDD de acordo com a concentração média de iodo urinário	11
Tabela 2 - Classificação da ingestão de iodo pela OMS através da concentração média de iodo urinário para a população em geral e grávidas	11
Tabela 3 - Recomendações para ingestão diária de iodo por grupo etário ou populacional	12
Tabela 4 - Ingestão máxima diária tolerada de iodo por grupo etário ou populacional ( $\mu\text{g}/\text{dia}$ )	12
Tabela 5: Consequência de défice de iodo nos diferentes grupos etários	13
Tabela 6 - Proporção da ingestão de iodo insuficiente nas diferentes regiões da OMS	15
Tabela 7 - Concentrações médias de iodo urinário em grávidas e crianças em idade escolar nas diferentes regiões da OMS	17
Tabela 8 - Doses diárias de suplementação de iodo recomendadas pela OMS	21
Tabela 9 - Comparação das concentrações de iodo urinário nas grávidas nos vários trimestres de gestação e em mulheres no pós-parto com a população em geral/controlo	24

## Lista de Acrónimos

ATA	American Thyroid Association
Cr	Creatinina
DDR	Dose Diária Recomendada
DGS	Direção-Geral da Saúde
DIT	Diiidotirosina
ECF/SCF	European Commission / Scientific committee on Food
GRP	Gabinete de Relações Públicas
hCG	Gonadotrofina Coriónica Humana
HT	Hormonas Tiroideias
ICCIDD	International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders
IDD	Iodine Deficiency Disorders (Distúrbios por Défice de Iodo)
IOM	Institute of Medicine (Instituto de Medicina dos Estados Unidos)
IU	Iodo Urinário ou Iodúria
MIT	Monoiodotirosina
NIS	Sodium/Iodine Symported Protein
NOC	Norma de Orientação Clínica
OMS	Organização Mundial da Saúde
QI	Quociente de Inteligência
SNC	Sistema Nervoso Central
SPEDM	Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
T3	Triiodotironina
T4	Tetraiodotironina ou Tiroxina
TBG	Thyroxine Binding Globulin
TBPA	Thyroxine Binding Prealbumin
TG	Tireoglobolína
TGP	Total Goiter Prevalence (Prevalência Total de Bócio)
TPO	Tireoperoxidase
TRH	Thyroid-releasing Hormone
TSH	Thyroid-stimulating Hormone
UBI	Universidade da Beira Interior
UIS	Iodização Universal de Sal
UNICEF	United Nations Children´s Fund

# Introdução

O iodo é um nutriente essencial e o componente principal para a produção de hormonas da glândula da tiroide. Ao longo dos anos foi demonstrada a importância destas hormonas no crescimento e desenvolvimento dos órgãos, especialmente do cérebro (1). Na gravidez a tiroide está particularmente ativa e diversas alterações fisiológicas adaptativas ocorrem, como o aumento das necessidades de hormonas tiroideias devido à transferência destas da mãe para o feto ou aumento das perdas de iodo. Adicionalmente, o feto é completamente dependente das hormonas maternas até metade da sua gestação (2,3). Assim durante a gravidez a ingestão de iodo é comprovadamente essencial à síntese de hormonas tiroideias da mãe que por sua vez são necessárias à maturação do sistema nervoso central do feto e subsequentemente neuro-desenvolvimento da criança. O défice de iodo pode originar um inadequado desenvolvimento cognitivo e/ou comportamental, e outros efeitos nocivos conhecidos como “perturbações por défice de iodo” podendo a sua forma mais extrema resultar em cretinismo da criança (4).

Sabendo que segundo os mais recentes relatórios publicados, 13% da população mundial sofre de “distúrbios por défice de iodo” implementaram-se estratégias de prevenção e correção de forma a combater este problema de saúde pública (5).

A Organização Mundial da Saúde recomenda a suplementação de iodo nas grávidas sob a forma de iodeto de potássio (150-250 µg/dia), exceto em doentes com patologia tiroideia conhecida (5,6). Estudos comprovam que a suplementação de iodo resulta em iodúrias com valores dentro dos parâmetros normais indicativos de aporte adequado de iodo.

Em agosto de 2013, a Direção-Geral da Saúde publicou a orientação técnica 011/2013, recomendando a suplementação de iodo em mulheres na preconceção, gravidez e amamentação, sob a forma de iodeto de potássio (150-200 µg/dia) (7). Esta orientação vai ao encontro das recomendações da Organização Mundial da Saúde e da *American Thyroid Association* (ATA) e dos resultados de estudos observacionais realizados recentemente que demonstraram que a população de grávidas portuguesas tem uma concentração média urinária de 82,5 µg/L, correspondendo a um défice de iodo ligeiro (8). No entanto, existem estudos em que se conclui que a suplementação em regiões com défice ligeiro a moderado de iodo não terá impacto na redução da morbilidade (9,10).

Tendo em conta a recente aplicação da Norma de Orientação Clínica (NOC) relativa à suplementação de iodo na gravidez em Portugal, considera-se relevante analisar a evidência científica existente acerca desta temática. Posto isto, procedeu-se à análise do estado do

iodo em populações nacionais e internacionais de grávidas e crianças com o intuito de verificar a pertinência da implementação dessas orientações na população portuguesa.

### **Metodologia**

Para realizar esta revisão bibliográfica, foi feita uma vasta pesquisa de artigos científicos através do motor de busca *PubMed*, entre o mês de janeiro e abril de 2014. Foram igualmente consultados documentos oficiais da Organização Mundial da Saúde, da *American Thyroid Association* e da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. A pesquisa envolveu artigos e publicações nacionais e internacionais, tais como artigos de revisão, ensaios clínicos e estudos observacionais. Foram selecionados e explorados os artigos mais relevantes publicados nas últimas duas décadas.

# Capítulo 1: Tireoide

## 1.1 Fisiologia da Tireoide

A glândula da tireoide é o maior órgão humano especializado em função endócrina. A sua principal função é a produção e libertação de hormonas para a circulação sanguínea, nomeadamente a triiodotironina (T3) e a tetraiodotironina (tiroxina ou T4) (11).

A atividade desta glândula é regulada por um modelo de feedback negativo hipotálamo-hipófise-tireoide, ou seja, é controlada pela *thyroid-stimulating hormone* (TSH) sintetizada na hipófise, que por sua vez é regulada pela *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) produzida no hipotálamo, ambas estruturas anatómicas capacitadas de sensores sensíveis aos níveis das hormonas tiroideias em circulação. Quando os níveis de T3 e T4 em circulação diminuem abaixo do limiar de sensibilidade destes sensores (hipotireoidismo), o hipotálamo liberta a TRH, a qual estimula a libertação de TSH pela hipófise e esta induz a produção de hormonas pela tireoide com o intuito de restabelecer os níveis circulantes normais de T3 e T4. Pelo contrário, se a tireoide aumentar a produção de hormonas (hipertireoidismo), a libertação de TRH e TSH é suprimida, diminuindo conseqüentemente a produção hormonal de T3 e T4 e mantendo a homeostasia destas hormonas em circulação (12) (Figura 1).

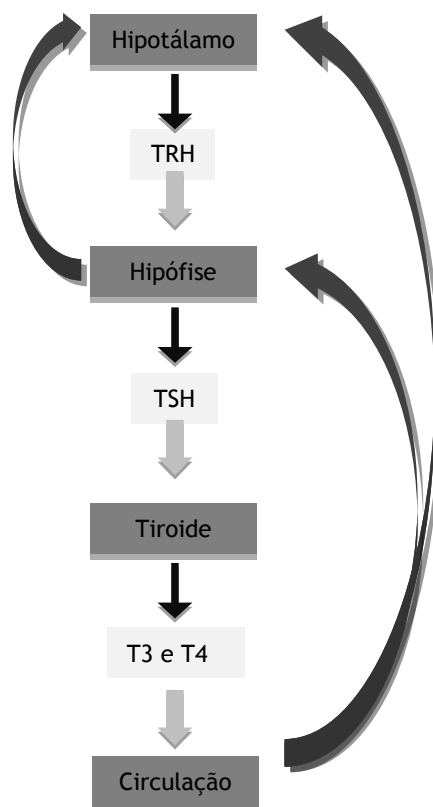
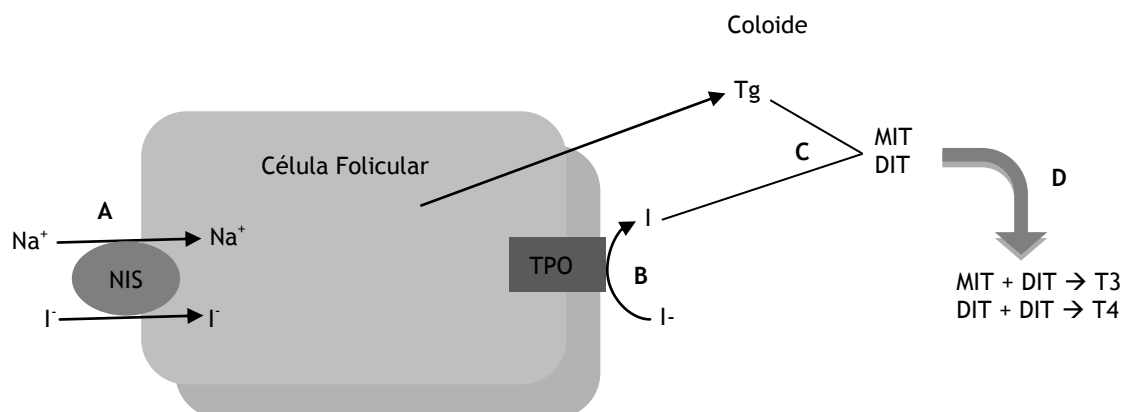


Figura 1- Regulação da produção de hormonas tiroideias.

## A importância da suplementação de iodo nas grávidas em Portugal

A característica básica das hormonas da tiroide é a necessidade de iodo sob a forma de iodetos para a sua atividade biológica (11). Quando a absorção e a disponibilidade de iodo é adequada, inicia-se o processo de biossíntese de T3 e T4 que compreende as quatro fases ilustradas da figura 2.



**Figura 2** - Síntese de hormonas tiroideias. **A:** O transporte ativo do iodeto, mediado por um cotransportador simporte sódio-iodo (sodium/iodine symported protein (NIS)); **B:** a sua oxidação por ação de uma peroxidase (TPO; 3.<sup>a</sup> - incorporação do iodo aos radicais tirosínicos da tireoglobulina (iodação), com formação da monoiodotirosina (MIT) e da diiodotirosina (DIT); **D** ligação dessas tirosinas inativas, para formarem tironinas metabolicamente ativas (T3 e T4).

A formação da T3 dá-se pela combinação de uma molécula de MIT e uma molécula de DIT e a síntese de T4 pela combinação de duas moléculas DIT. Após a sua síntese, a T3 e a T4 são armazenadas na tiroide ligadas à tireoglobulina, que, quando hidrolisada por ação de proteases e peptidases liberta T3, T4, MIT e DIT para a circulação sistémica. A T4 livre tem origem inteiramente na tiroide, enquanto a T3 é originada maioritariamente pela deiodinação de T4 através de deiodinases periféricas. O iodo resultante do processo de deiodinação retorna à circulação para ser reutilizado pela tiroide.

No plasma, a T3 e T4 podem permanecer livres ou ser transportadas pela ligação não covalente a três proteínas: *thyroxine binding globulin (TBG)*, albumina e transtiretina (anteriormente chamada de pré-albumina ou TBPA). Apenas as frações livres exercem a sua ação fisiológica, uma vez que apresentam disponibilidade para entrar nas células. A distribuição das hormonas tiroideias ligadas às proteínas está diretamente relacionada com a afinidade e as concentrações de ambas. Em condições normais, a fração de hormona ligada à proteína está em equilíbrio com a fração livre, sendo que existe uma pequena quantidade de concentração de hormonas livres em circulação. Apesar de a TBG no plasma ser de longe a menos abundante das três proteínas de transporte, cerca de dois terços de T4 no plasma circula ligado a esta proteína, devido à sua afinidade extremamente elevada para esta hormona. O tempo de semi-vida destas hormonas na circulação sanguínea ligadas às proteínas de transporte é de 1 e 7 dias para a T3 e T4, respetivamente (11).

## 1.2 Tireoide na gravidez

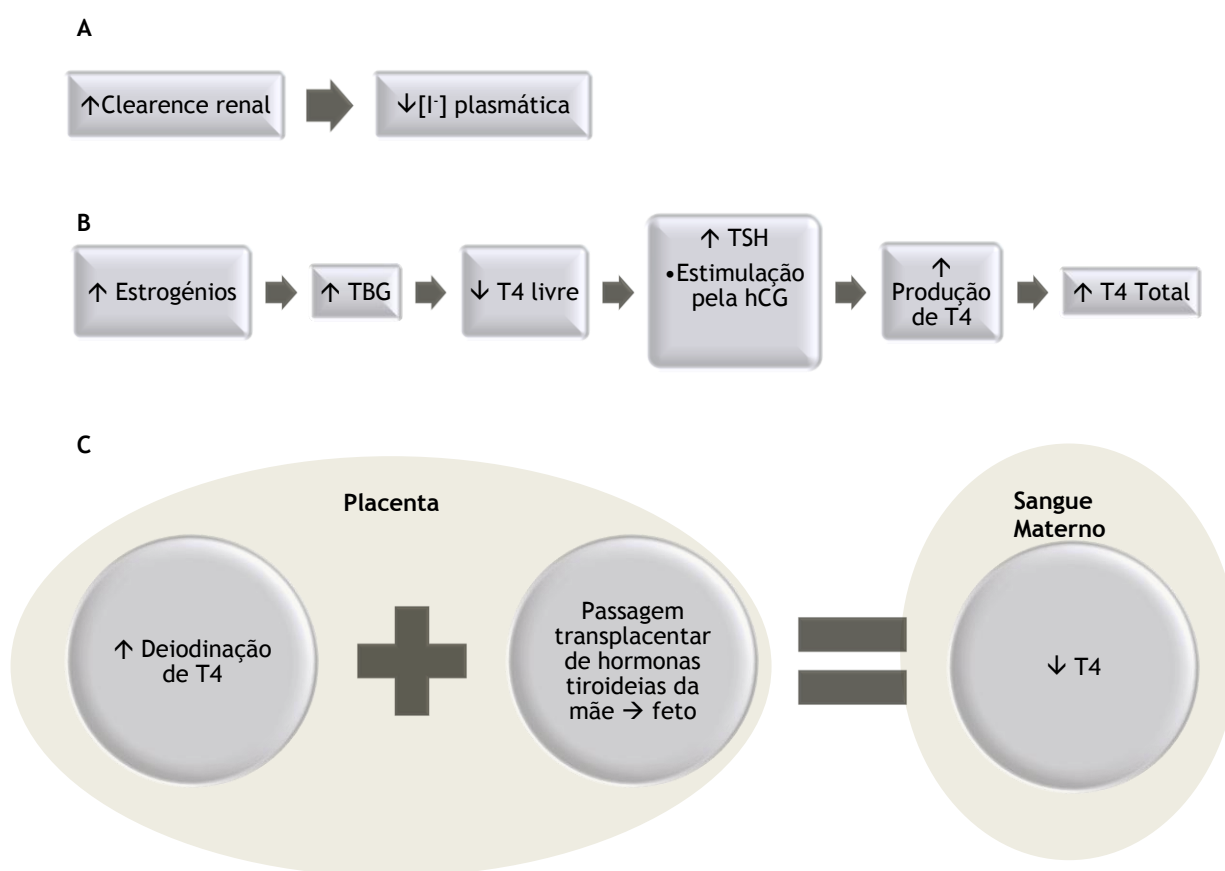
A gravidez está associada a profundas alterações na fisiologia da tireoide. A adaptação fisiológica da tireoide durante a gravidez pode ser vista como uma fração matemática, em que as necessidades hormonais se encontram no numerador e a disponibilidade de iodo no denominador. Quando a disponibilidade de iodo é deficiente, altura em que as necessidades hormonais aumentam, a adaptação da tireoide materna torna-se um desafio adicional.

A primeira alteração evidente é o aumento da clearance renal de iodo, devido ao aumento da fração de filtração glomerular (figura 3A). Como o iodo é passivamente excretado, este aumento de filtração glomerular resulta num aumento da clearance plasmática deste elemento, provocando uma queda das concentrações de iodo no plasma e um aumento das necessidades do mesmo proveniente da dieta. Este processo inicia-se nas primeiras semanas de gestação e persiste até ao termo da gravidez (1).

Outra explicação para aumento das necessidades de iodo é o aumento da produção de hormonas tiroideias (figura 3B). Os níveis totais de T3 e T4 aumentam significativamente durante a primeira metade da gestação. Os níveis de T4 no plasma aumentam acentuadamente entre a 6.<sup>a</sup> e 12.<sup>a</sup> semanas e estabilizando os seus valores na segunda metade da gestação. O planalto e estabilização dos valores de T3 e T4 totais ocorrem pela 20.<sup>a</sup> semana e mantém-se até o termo da gestação. Devido à alta afinidade entre a TBG e T4, esta última acompanha de perto as mudanças que ocorrem na primeira, a qual se encontra aumentada durante a gravidez devido à ação dos estrogénios. Além disso, os níveis elevados de estrogénios circulantes durante a gravidez diminuem o catabolismo do ácido siálico rico em *thyroxine-binding globulin*, aumentando as concentrações de TBG em cerca de 1,5 vezes. Este aumento acarreta um acréscimo dos níveis totais de T3 e T4 circulantes, levando à necessidade de aumentar a produção de hormonas tiroideias por forma a normalizar os níveis dessas hormonas no seu estado livre. Devido à sua alta afinidade com T4, como consequência do seu excesso a proporção de T4 transportada por TBG aumenta, o que nos indica que é a principal proteína de transporte das hormonas tiroideias na gravidez. A necessidade de aumentar a produção de T3 e T4 deve-se também a alterações no metabolismo periférico das hormonas tiroideias (HT) durante a gravidez. A placenta expressa deiodinases com capacidade de catabolizar os anéis de iodo presentes nas HT e controlar a ativação de T4 e inativar T3 protegendo o feto a uma exposição excessiva de HT. Desta forma, o aumento da degradação das HT através das deiodinases presentes na placenta contribuem também para o aumento das necessidades de HT neste período. Adicionalmente, no início da gestação a tireoide também é estimulada pela subunidade alfa da gonadotrofina coriónica humana (hCG) de forma direta e indireta, através da ligação e estimulação da TSH. A produção de hCG pelas células trofoblásticas sinciciais começa nos primeiros dias de gestação, atingindo o pico máximo entre 9.<sup>a</sup>-11.<sup>a</sup> semanas. A partir daí diminui a sua concentração até à 20.<sup>a</sup> semana, altura em que estabiliza, mantendo-se constante até ao termo da gravidez (3,12-14).

## A importância da suplementação de iodo nas grávidas em Portugal

Uma outra causa do aumento da necessidade de iodo é o consumo deste e de hormonas da tiroide materna pelo feto (figura 3C). A génese da tiroide fetal ocorre aproximadamente na 10.<sup>a</sup> semana de gestação mas só na 20.<sup>a</sup> é que a tiroide fetal é capaz de iniciar o processo de iodação. Desta forma, até à 20.<sup>a</sup> semana, a T4 e T3 maternas são a única fonte de hormonas tiroideias que atravessam a placenta e atendem às necessidades metabólicas do feto. Quando a tiroide fetal inicia o processo de produção hormonal, as necessidades de iodo materno continuam elevadas porque parte do iodo materno disponível em circulação transita para a unidade materno-fetal. Por conseguinte, uma ingestão adequada de iodo antes e durante toda a gravidez é essencial para a produção materna de tiroxina e, mais tarde, para a função tiroideia fetal.



**Figura 3** - Alterações das concentrações plasmáticas de iodo e das hormonas tiroideias durante a gravidez. **A:** Alteração da clearance renal de iodo provoca diminuição dos níveis de iodo plasmáticos. **B:** Alterações hormonais durante a gravidez, nomeadamente o aumento dos níveis plasmáticos de estrogénios, provocam o aumento de T4 total no sangue materno. **C:** A deiodinação de T4 na placenta e a passagem transplacentar de hormonas tiroideias também resultam na diminuição de T4 no sangue da gestante.

## Capítulo 2: Iodo

### 2.1 Iodo

O iodo é um oligoelemento vital para o organismo humano não produzido por este, pelo que é necessário ingeri-lo regularmente na alimentação. Existem várias formas químicas deste elemento, sendo as mais importantes o iodeto ( $I^-$ ), iodato ( $IO_3^-$ ) e iodo elementar ( $I_2$ ). O iodo encontra-se em quantidades consideráveis e relativamente constantes na água salgada (cerca de  $50\mu/L$ ). A maior parte do iodo do organismo deriva da alimentação. O peixe e o marisco refletem o teor de iodo existente no mar tornando-os numa boa fonte. Dependendo da sua origem e da adição de iodo, existem outros alimentos cujo teor de iodo é muito variável (particularmente leguminosas, produtos hortícolas e produtos lácteos) sendo afetados pela altitude, tipo de solo, aplicação de fertilizantes e condições climáticas (15). A sua principal função no organismo é a síntese de hormonas tiroideias, as quais são essenciais para promover o crescimento e o desenvolvimento normais, e regular algumas funções homeostáticas. A diminuição dos níveis de iodo corporais acarreta diminuição da produção destas hormonas (7).

### 2.2 Metabolismo do iodo

Nos alimentos, o iodo encontra-se principalmente na sua forma inorgânica ( $IO_3^-$ ) e após a ingestão, é reduzido a iodeto e rapidamente absorvido no estômago e no duodeno (97%), entrando na circulação sanguínea, da qual é retirado pela glândula tiroide ou pelo rim (90% excretado pela urina) e distribuído para os líquidos extracelulares, tais como secreções salivares, gástricas e mamárias (16).

Embora a concentração de iodo inorgânico (*pool* de iodo inorgânico) no compartimento extracelular varie diretamente com a sua ingestão, ela é reduzida devido à sua rápida captação pela tiroide e à excreção renal, pois o seu armazenamento faz-se maioritariamente na glândula da tiroide. Desta forma, num indivíduo saudável o corpo retém cerca de 15 a 20 mg de iodo, dos quais 70 a 80% encontram-se na tiroide. Além disso, o iodo ingerido junta-se ao iodo resultante do catabolismo periférico das hormonas tiroideias e às tironinas por deiodinação, constituindo, em conjunto, um *pool* de iodo inorgânico. Quando a absorção de iodo é suficiente, a tiroide retém 10% podendo aumentar essa captação até 80% em situações de deficiência crónica de iodo (17). Uma ingestão de  $150\mu g/dia$  de iodo permite ao sistema manter as suas reservas intratiroideias com quantidades sustentáveis. Ou seja, um adulto normal necessita de cerca de  $80\mu g$  de iodo para produzir HT. Assim, o equilíbrio é alcançado através da captação por parte da tiroide de 35% do iodo total disponível (35% dos  $150\mu g$  de iodo ingerido (i.e.  $55\mu g$ )). Dos  $80\mu g$  de iodo hormonal produzidos todos os dias pelo

## A importância da suplementação de iodo nas grávidas em Portugal

catabolismo HT, 15  $\mu\text{g}$  de iodo são perdidos nas fezes, restando 65  $\mu\text{g}$  para serem redistribuídos entre a tiroide e as perdas urinárias irreversíveis, proporcionando 25  $\mu\text{g}$  para produção de HT diária (35% captados pela tiroide). Como resultado, ficam disponíveis 55  $\mu\text{g}$  de iodo ingerido e 25  $\mu\text{g}$  de iodo resultantes do catabolismo de HT, providenciando os 80  $\mu\text{g}$  de iodo necessários para a produção de hormonas tiroideias.

Em contraste, quando o aporte de iodo é insuficiente, a tiroide necessita de aumentar as quantidades de iodo captadas para permitir a produção de HT (80  $\mu\text{g}$ ). No entanto, como a ingestão de iodo não é adequada, a quantidade recuperada de iodo, seja ingerido ou resultante do catabolismo das HT, não é suficiente para manter a produção destas. Assim, é necessário recorrer ao iodo armazenado na glândula da tiroide para manter os níveis de produção de HT (1) (figura 4).

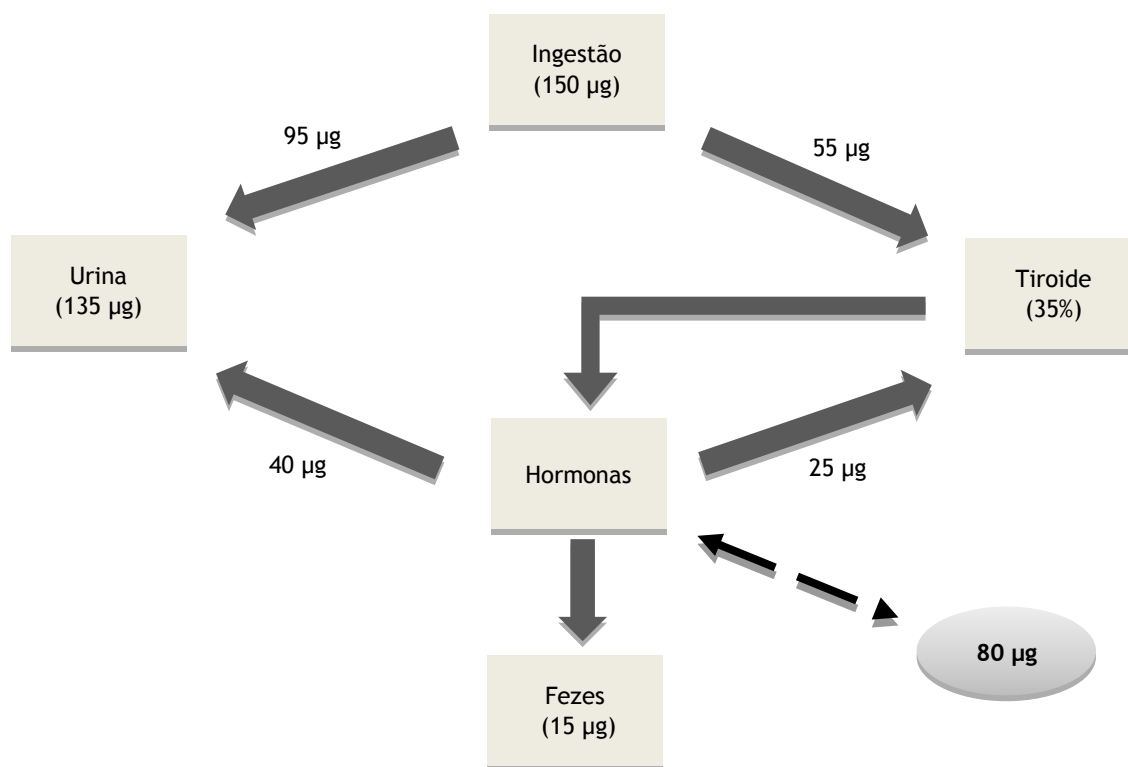


Figura 4 - Metabolismo do iodo na população em geral sem patologia tiroideia.

As necessidades de iodo na gravidez são maiores devido ao aumento da clearance renal de iodo e concomitantemente um aumento da necessidade de produção de HT. Assim, para a sua produção são necessários 120  $\mu\text{g}/\text{dia}$  de iodo, em comparação com os 80  $\mu\text{g}/\text{dia}$  de iodo num adulto. Se a ingestão de iodo for insuficiente mesmo com um aumento de captação glandular até 60%, o sistema torna-se desequilibrado e incapaz de satisfazer as necessidades e de produzir HT, e necessitará de recorrer às reservas de iodo. Se estas reservas estiverem diminuídas por défice de aporte de iodo prévio haverá um agravamento desta diminuição caso esse défice se mantenha ao longo da gestação. Como resultado destas alterações inicia-se um

círculo vicioso que leva a uma estimulação excessiva da glândula da tiroide podendo ocorrer casos de bócio (1) (figura 5).

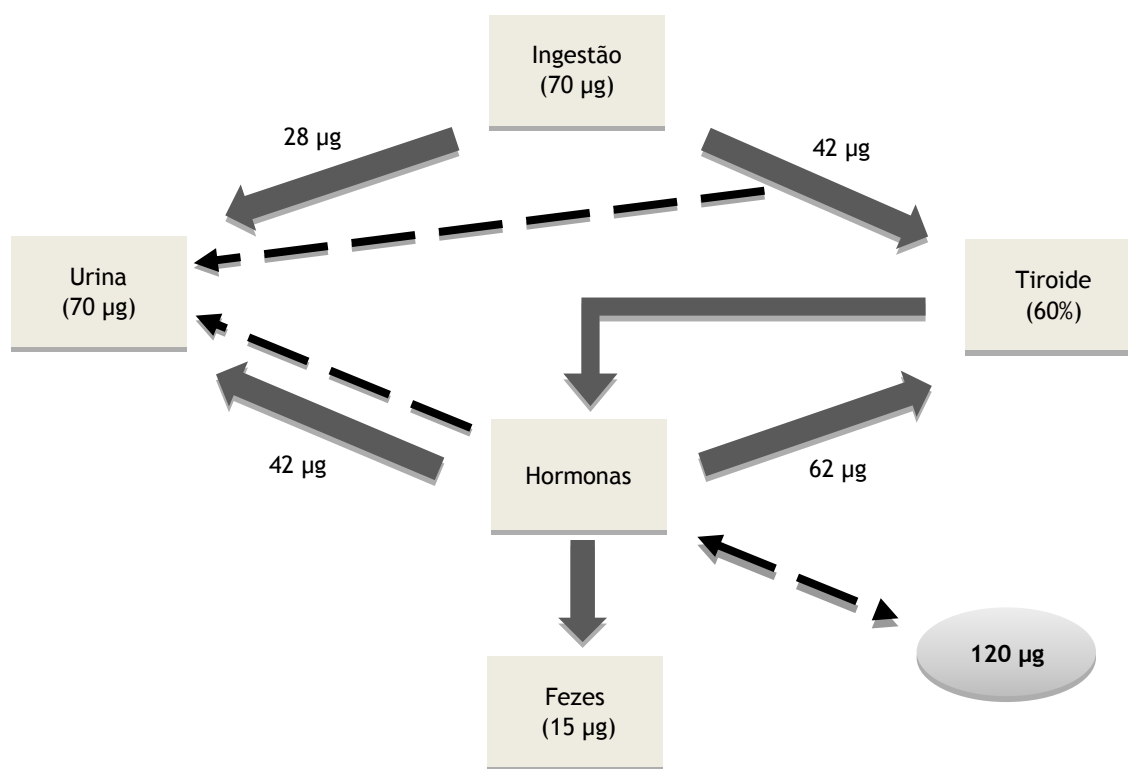


Figura 5 - Metabolismo do iodo em grávidas sem patologia tiroideia.

### 2.3 Métodos de avaliação da ingestão de iodo

A Organização Mundial da Saúde (OMS), *International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders* (ICCIDD) e a *United Nations Children's Fund* (UNICEF) recomendam a concentração média urinária de iodo ou iodúria (IU) como principal ferramenta de avaliação do estado nutricional de iodo nas grávidas sendo considerado o marcador mais sensível para avaliar a absorção recente do mesmo (6,17,18). No entanto, até à década de 90 a avaliação do tamanho da tiroide foi o indicador recomendado para avaliar os níveis de iodo. Vários estudos comprovaram que durante a gravidez a tiroide aumenta de volume devido às alterações fisiológicas que ocorrem durante esse período (19). No entanto, a falta de sensibilidade tanto em conseguir distinguir aumentos ligeiros da tiroide como alterações agudas da ingestão de iodo limita a sua utilização. Além disso, a palpação é um indicador subjetivo e dependente da experiência do técnico que a realiza. Assim, atualmente o tamanho da tiroide tem indicação para avaliar a intensidade dos distúrbios por défice de iodo e o impacto a longo prazo dos programas de controlo aplicados (20). A introdução da ecografia para avaliação da tiroide representou um desenvolvimento significativo e deve ser utilizada sempre que possível, principalmente em áreas com défice de ingestão de iodo leves

a moderados por ser mais exata que a palpação na avaliação da tiroide (21). Para além da avaliação do tamanho da tiroide e do IU como indicadores do estado de nutrição de iodo numa população, podemos utilizar a medição da concentração de TSH sérica e TG sérica (21,22). O TSH é considerado um indicador insensível na avaliação do estado de iodo em adultos e crianças sendo indicado apenas a sua utilização em neonatais parecendo ser um indicador confiável mesmo em deficiências de iodo marginais até quando medido em crianças três ou quatro dias após o nascimento. Quando os valores de TSH são superiores a 5mIU/L de sangue, tal indica défice de iodo numa população. A interpretação dos valores de TSH e o custo de implementação de um programa de rastreio de TSH limitam a utilização deste indicador. A TG reflete o estado de nutrição de iodo ao longo de meses ou anos, tais como em situações de hiperplasia da tiroide e bócio, é mais sensível em situações de baixos ou altos níveis de iodo e é um marcador precoce da reposição de iodo (desce rapidamente após a suplementação começar). Assim a TG é utilizada em crianças na avaliação do estado de iodo e evolução do mesmo após a reposição do elemento (17,21).

### 2.3.1 Concentração de iodo urinário

O iodo é maioritariamente excretado na urina (90%) e essa excreção é variável de indivíduo para indivíduo e altamente influenciável pela absorção diária de iodo, por isso é um erro comum presumir que todos os indivíduos com amostras inferiores a 100 µg/L têm um défice de iodo. Assim, para avaliar corretamente a iodúria, será necessária a recolha de várias amostras de urina de 24 horas durante um determinado período de tempo. Uma alternativa é utilizar a razão iodo/creatinina ajustada à idade e ao género nos adultos, mas isto também tem as suas limitações. Pode não ser seguro utilizar a creatinina para estimar a excreção diária de iodo, especialmente em indivíduos subnutridos nos quais a sua concentração é baixa (23).

A absorção diária de iodo nas diversas populações pode ser extrapolada de IU, utilizando estimativas de volumes médios de urina de 24 horas e presumindo uma média de biodisponibilidade de iodo de 92% utilizando a fórmula:  $iodúria (\mu g/L) \times 0,0235 \times peso\ corporal (Kg) = absorção\ diária\ de\ iodo$ . Utilizando esta fórmula, um IU médio de 100µg/L (valor recomendado) equivale aproximadamente a uma média de absorção diária de 150 µg (indicador de ótima ingestão de iodo). O IU pode ser expresso por concentração em micrograma por litro (µ/L), microgramas de iodo por grama de creatinina (µ/g Cr) e em microgramas por dia (µ/dia) na excreção de 24 horas (22). A concentração média urinária de iodo permite classificar a população e avaliar o seu estado de nutrição de iodo permitindo saber se a sua ingestão de iodo é adequada ou insuficiente mas não deve ser utilizada para fins de diagnósticos individuais e tratamento das grávidas (24).

### 2.3.2 Classificação das concentrações médias urinárias de iodo

De acordo com a OMS, a UNICEF e a ICCIDD, o aporte e o défice de iodo são classificados de acordo com a concentração média de iodo urinário de crianças em idade escolar e adultos. De acordo com esta classificação, encontramos-nos perante um aporte ótimo de iodo quando a concentração média urinária de iodo se situa entre 100-199 µg/L (5) (tabela 1).

Tabela 1 - Classificação do aporte e do nível de iodo pela OMS, UNICEF e ICCIDD de acordo com a concentração média de iodo urinário.

Concentração média iodo urinário (µg/L)	Aporte de iodo	Nível de iodo
<20	Insuficiente	Défice severo
20-49	Insuficiente	Défice moderado
50-99	Insuficiente	Défice brando
100-199	Adequada	Ótimo
200-299	Aumentada	Risco do iodo induzir hipertiroidismo nos grupos mais suscetíveis
≥300	Excessiva	Risco de consequências adversas à saúde (hipertiroidismo induzido por iodo; doença autoimune da tiroide)

Na população de grávidas, pelas justificações referidas anteriormente, a classificação da ingestão de iodo utilizando, novamente, a concentração média de iodo urinário pela OMS difere da utilizada para a população em geral (tabela 2).

Tabela 2 - Classificação da ingestão de iodo pela OMS através da concentração média de iodo urinário para a população em geral e grávidas.

Ingestão de iodo	Concentração média iodo urinário (µg/L)	
	População Geral	Grávidas
Insuficiente	<100	<150
Adequado	100-199	150-249
Aumentado	200-299	250-499
Excesso	>300	≥500

## 2.4 Recomendações de ingestão de iodo

A evidência de alterações na fisiologia da tiroide durante a gravidez que conduzem a um aumento das necessidades de iodo, levaram a que fossem estabelecidas recomendações para permitir eutiroidismo materno e fetal. O Instituto de Medicina dos Estados Unidos (IOM) publica, em 2001, recomendações de uma ingestão de 220 µg/dia de iodo para mulheres grávidas, ou seja, um aumento de cerca de 47% do valor para o grupo populacional de mulheres não-grávidas. Contrariamente, em 2007 a OMS/UNICEF/ICCIDD propõe para as regiões onde o acesso de sal iodado é inferior a 90%, uma ingestão de iodo de 250 µg/dia para as mulheres grávidas, ou seja, um aumento percentual de 67% em relação às mulheres não-grávidas. Desta forma, está definida uma dose de ingestão de iodo nas mulheres grávidas superior aos 150 µg/dia recomendado para adultos e adolescentes. A tabela 3 indica os valores recomendados para os diferentes grupos populacionais segundo as duas entidades internacionais. É de salientar que as necessidades de iodo aumentam desde o nascimento até à adolescência mantendo-se depois constantes no adulto, exceto na gravidez e na amamentação em que as necessidades são maiores. A tabela 4 indica os valores máximos tolerados e recomendados para os diferentes grupos populacionais (17,21,25).

Tabela 3 - Recomendações para ingestão diária de iodo por grupo etário ou populacional

IOM		OMS	
<i>Grupo etário ou populacional</i>	<i>DDR de iodo (µg/dia)</i>	<i>Grupo etário ou populacional</i>	<i>DDR de iodo (µg/dia)</i>
Crianças 0-12 meses	110-130	Crianças 0-5 anos	90
Crianças 1-8 anos	90	Crianças 6-12 anos	120
Crianças 9-13 anos	120		
≥ 14 anos	150	≥ 12 anos	150
Gravidez	220	Gravidez	250
Lactação	290	Lactação	250

IOM- Institute of Medicine (Instituto de Medicina dos Estados Unidos)

OMS - Organização Mundial da Saúde

DDR- Dose Diária Recomendada

Tabela 4 - Ingestão máxima diária tolerada de iodo por grupo etário ou populacional (µg/dia)

Grupo etário	ECF/SCF	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	600	1100

ECF/SCF- European Commission / Scientific Committee on Food

IOM - Institute of Medicine (Instituto de Medicina dos Estados Unidos)

## 2.5 Consequências do défice de iodo no desenvolvimento

A deficiência de iodo pode levar a numerosos problemas de saúde conhecidos como distúrbios por défice de iodo (IDDs) que afetam cerca de 1,5 mil milhões de indivíduos em todo o mundo (cerca de 13% da população mundial) (15).

Tabela 5: Consequência de défice de iodo nos diferentes grupos etários.

Grupos etários	Consequências de défice de iodo
Todas as idades	-Bócio -Hipotiroidismo -Aumento da suscetibilidade à radiação nuclear
Feto	-Aborto espontâneo -Nado morto -Anomalias congénitas -Mortalidade perinatal
Neonatal	-Cretinismo endémico, incluindo deficiência mental associado a mutismo, diplegia espástica, estrabismo, hipotiroidismo e baixa estatura -Mortalidade infantil
Crianças e adolescentes	-Alteração da função mental -Atraso do desenvolvimento físico -Hipertiroidismo induzido por iodo
Adultos	-Alteração da função mental -Diminuição da produtividade laboral -Bócio nodular tóxico -Hipertiroidismo induzido por iodo

O iodo e as hormonas tiroideias são essenciais para o desenvolvimento cerebral durante a vida fetal e neonatal por isso, a carência de iodo, mesmo sendo moderada, é prejudicial na gravidez, por este ser um período crucial para a maturação do sistema nervoso central (SNC) do feto e subsequentemente para o neuro-desenvolvimento da criança. As hormonas tiroideias desempenham um papel fundamental na migração neuronal, mielinização, transmissão sináptica e plasticidade. Modelos animais demonstraram que mesmo níveis leves a moderados de hipotiroxinemia transitória na gravidez podem perturbar a migração neuronal no feto resultando em neurónios ectópicos em diferentes camadas corticais, incluindo a substância branca subcortical e hipocampo. Por estas razões, quando a ingestão de iodo cai abaixo dos níveis recomendados, podem ocorrer distúrbios no desenvolvimento ou aparecimento de doenças mentais como anomalias neurológicas com atraso mental. O cretinismo é a manifestação mais severa, sendo uma entidade clínica polimorfa, definida essencialmente por alterações graves e irreversíveis no desenvolvimento cerebral que inclui atraso mental e uma combinação de sinais neurológicos, como mutismo surdo, estrabismo, diplegia espástica, rigidez motora, andar arrastado e sinais de insuficiência tiroideia grave com nanismo,

## A importância da suplementação de iodo nas grávidas em Portugal

mixedema e imaturidade sexual. Este quadro clínico é observado com frequência em regiões com deficiência de iodo endêmica, tais como África e Ásia. No entanto nos países europeus não se verificam casos de cretinismo com regularidade porque o déficit de iodo é classificado de ligeiro a moderado. Todavia, para a saúde pública são os danos cerebrais de graus mais subtis e a reduzida capacidade cognitiva verificada na população com carência de iodo que mais preocupam os especialistas. É justamente na gravidez que a carência de iodo, ainda que ligeira a moderada como a verificada em Portugal e noutros países europeus, envolve maior risco para que ocorram alterações cognitivas nas crianças com diminuição do seu QI. Dois estudos em mulheres com níveis adequados de iodo mas com ligeira hipofunção tiroideia revelaram deficiência no desenvolvimento nos seus descendentes. Um estudo realizado nos Estados Unidos demonstrou uma diminuição de 7 pontos no QI de crianças entre os 7 e 9 anos filhas de mães com hipotiroidismo subclínico durante a gravidez (26). Um estudo holandês revelou que crianças com 2 anos de idade, filhos de mulheres com níveis baixos de T4 livre na 12.<sup>a</sup> semana de gestação apresentaram uma pontuação significativamente mais baixa num índice utilizado para avaliação de desenvolvimento psicomotor (27). É publicado um ensaio clínico não aleatório envolvendo 133 grávidas espanholas em que todas foram suplementadas com 300 µg de iodeto de potássio. Os seus filhos foram posteriormente avaliados, sob o ponto de vista de desempenho neuropsicológico, usando instrumentos como *Mental Development Scale* e *Psychomotor Development Index*, e comparados com os filhos de um grupo de mulheres que não foram suplementadas. Este estudo revelou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, realçando melhores resultados entre os filhos de mulheres suplementadas (12,28). Outros estudos desenvolvidos um pouco por todo o mundo chegaram a conclusões semelhantes: crianças nascidas de mães com níveis inadequados de iodo ou hipofunção tiroideia, quando avaliadas apresentam pontuações em testes de avaliação psicomotora inferiores às das crianças de mães com níveis de iodo normais; crianças tratadas com suplementos de iodo obtiveram melhores resultados que as não tratadas (29-33). No Reino Unido um estudo observacional em que foi avaliada a performance cognitiva dos filhos de 1.040 grávidas que foram retrospectivamente divididas em duas categorias: as que no primeiro trimestre tinham iodúria inferior a 150 µg/mL (carência de iodo) e aquelas com iodúria superiores a 150 µg/mL. Aos seus filhos foi aplicado um teste de QI aos 8 anos de idade e obtiveram-se resultados esperados, os filhos de mulheres carenciadas apresentavam uma redução estatisticamente significativa nos valores de QI comparativamente aos filhos de mulheres não-carenciadas no primeiro trimestre de gravidez (34) tal sugere uma associação entre os valores de iodúria e a morbidade pediátrica. Conclui-se então que o hipotiroidismo e o déficit de iodo ainda que transitório durante a gestação podem afetar o desenvolvimento cerebral e o potencial intelectual das crianças.

## 2.6 Epidemiologia das concentrações de iodo nas populações

### 2.6.1 Epidemiologia internacional das concentrações de iodo

Em 1993, a OMS publicou a primeira versão do Banco de Dados Mundial sobre o défice de iodo, com estimativas globais sobre a prevalência de défice de iodo com base na prevalência total de bócio (TGP). Nessa publicação foram reunidos dados e informações de 121 países (35) de crianças em idade escolar (6-12 anos) que revelaram o défice de iodo como um problema de saúde pública. Além disso, a OMS estimou que cerca de 97 milhões de pessoas na região europeia eram afetadas por défice de iodo (36,37).

Até aos anos 90, a prevalência total de bócio foi usada como principal indicador da avaliação do défice de iodo numa população. No entanto, atualmente o IU é o indicador recomendado e o mais sensível para avaliar e monitorizar o estado de iodo na população (38).

O grupo populacional mais utilizado na avaliação e o que reflete o défice de iodo numa população são as crianças em idade escolar, porque este permite obter resultados de forma mais eficiente e prática (18). Assim, a partir da identificação da magnitude global do défice de iodo, a OMS e outras entidades internacionais aumentaram a recolha de dados o que permitiu caracterizar de forma mais exata o estado de iodo das populações e aplicar programas adequados às necessidades.

Novos dados representativos recolhidos através de inquéritos nacionais de IU realizados entre 1997 e 2006 (41 países) e inquéritos realizados em 2003 (89 países) permitiram fazer estimativas de IU para 130 países. Os dados de IU disponíveis cobriram 91,1% da população mundial de crianças em idade escolar (6-12 anos) (tabela 6).

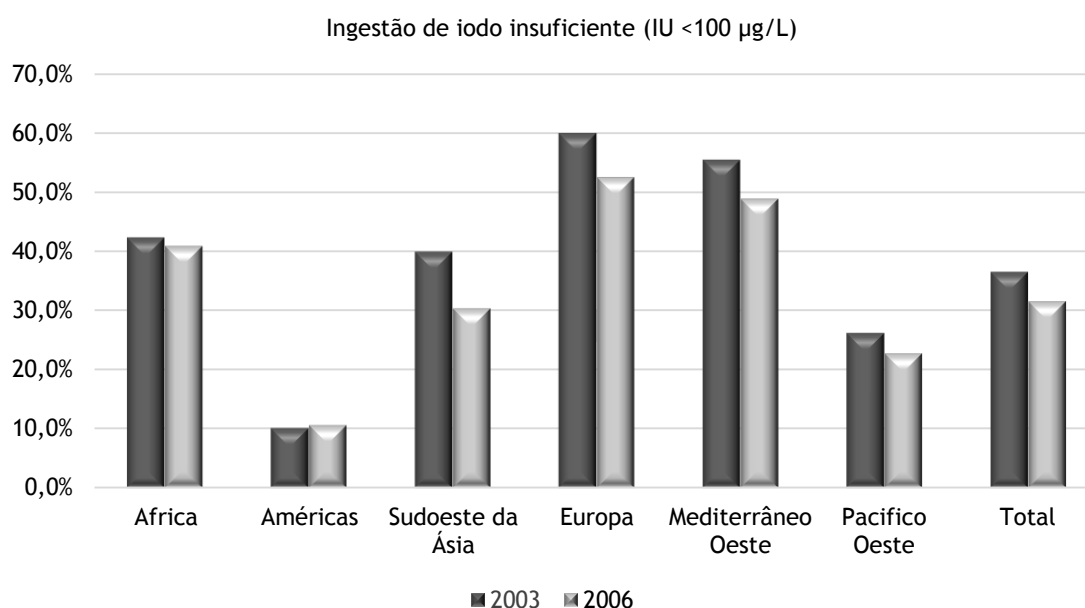
Tabela 6 - Proporção da ingestão de iodo insuficiente nas diferentes regiões da OMS.

Região da OMS	Ingestão de iodo insuficiente (IU < 100 µg/L)			
	2003		2006	
	Proporção (%)	Número total (milhões)	Proporção (%)	Número total (milhões)
Africa	42.3	49.5	40.8	57.7
Américas	10.1	10.0	10.6	11.6
Sudoeste da Ásia	39.9	95.6	30.3	73.1
Europa	59.9	42.2	52.4	38.7
Mediterrâneo Oeste	55.4	40.2	48.8	43.3
Pacífico Oeste	26.2	48.0	22.7	41.6
<b>Total</b>	<b>36.5</b>	<b>285.4</b>	<b>31.5</b>	<b>266.00</b>

## A importância da suplementação de iodo nas grávidas em Portugal

Com base nas estimativas atuais, a absorção de iodo em 266 milhões (31,5%) de crianças em idade escolar em todo o mundo é insuficiente (tabela 6). A absorção de iodo está abaixo da necessária em 73 milhões de crianças no Sudeste Asiático e em 57,7 milhões de crianças em África. Nas regiões do Sudeste do Mediterrâneo e Pacífico Ocidental, o número é de aproximadamente 40 milhões de crianças, sendo que na América existem 12 milhões de crianças que não têm iodo suficiente nas suas dietas. Ora, a maior proporção de crianças com absorção inadequada de iodo vive nas regiões da Europa (52,4%) e da América (10,6%). Ao extrapolar a proporção de crianças na idade escolar para a população geral, estima-se que 2 mil milhões de pessoas tenham uma absorção insuficiente de iodo. De acordo com IU médio, a absorção de iodo foi suficiente em 49 países e mais do que adequada em 27. Por outro lado, 47 países apresentaram absorção de iodo inadequada de entre os quais 10 tiveram défice moderado e 37 défice ligeiro. Nenhum país foi classificado com um défice severo/grave de iodo (37).

Comparando os dados disponíveis de 2003 e 2006, a prevalência de défice de absorção de iodo em crianças na idade escolar diminuiu cerca de 5% desde 2003. As reduções mais significativas ocorreram no Sudeste Asiático (9,6%) e na Europa (7,5%). A América foi a única região que permaneceu estável com uma prevalência de 10%. Ainda assim, 266 milhões de crianças e mil milhões de adultos em todo o mundo estão em risco de deficiência de iodo (Figura 6). Ao analisarmos os dados mais recentes relativamente ao número de países onde a deficiência de iodo é um problema de saúde pública, verifica-se que houve uma redução entre 1993 (com TGP como indicador) e 2003 (IU como indicador) de 110 para 54 e em 2007 diminuiu novamente para 47 países (36,37).



**Figura 6** - Comparação entre prevalência da ingestão de iodo insuficiente em crianças em idade escolar nos anos 2003 e 2006 nas principais regiões mundiais.

## A importância da suplementação de iodo nas grávidas em Portugal

Por último, foram poucos os países que avaliaram o estado de nutrição de iodo nas grávidas, visto que apenas cinco inquéritos nacionais foram realizados em crianças e grávidas. Observou-se que o IU era geralmente menor nas grávidas quando comparadas com as crianças. Em três dos casos, a média de IU nas grávidas era inferior ao limite recomendado, indicando uma absorção insuficiente neste grupo populacional, apesar do IU médio nas crianças ter sugerido um absorção de iodo adequada ou mais do que adequada (38) (Tabela 7). A média de IU nas grávidas era de 73, 134 e 142 µg/L, ao passo que os valores correspondentes das crianças era 102, 144 e 201 µg/L. Desta forma, e devido aos bem conhecidos efeitos do défice de iodo no desenvolvimento do feto e às necessidades elevadas deste elemento durante a gravidez, os países deviam ser encorajados a recolher mais dados deste grupo populacional.

**Tabela 7** - Concentrações médias de iodo urinário em grávidas e crianças em idade escolar nas diferentes regiões da OMS.

Região OMS	País	Ano	Grávidas	Crianças em idade escolar
			IU médio (µg/L)	IU médio (µg/L)
Europa	Bulgária	2003	165	198
América	EUA	2001	173	249
Europa	Suíça	2004	249	141
Europa	Roménia	2004-05	73	102
Pacífico oeste	Filipinas	2003	142	201
Sudoeste da Ásia	Nepal	1997-98	134	144

### 2.6.2 Epidemiologia da concentração de iodo na população portuguesa

A inexistência de dados atualizados sobre o aporte de iodo e os resultados apontados de outros estudos anteriores, levou o Grupo de estudos da Tireoide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) a empreender um estudo da eliminação urinária de iodo em Portugal, tendo em conta como populações alvo, grávidas e crianças de zonas representativas de todo o país. Um estudo decorrido nos anos oitenta (39) demonstrando uma média de IU em crianças em idade escolar em Lisboa de 70 µg/g Cr e dados nacionais do programa de rastreio de hipotiroidismo, revelando alta prevalência de hipotiroidismo congénito na maioria dos países europeus levaram a considerar a hipótese de que a ingestão de iodo em Portugal estaria longe de ser adequada.

Apresentaram-se neste estudo os resultados das iodúrias obtidos na população escolar demonstrativos do aporte de iodo na população em geral (12). A comparação das proporções das iodúria foi realizada com os valores <100 µg/L vs ≥100 µg/L.

Foram estudadas 3.680 crianças provenientes de 78 escolas do Continente de ambos os géneros, com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos (40).

Os resultados globais demonstraram que 47,1% das crianças têm eliminação de iodo inferior a 100 µg/L e 52,9% apresentam iodúrias superiores a 100 µg/L, sendo que apenas 2,2% têm valores inferiores a 25 µg/L. A percentagem de crianças com iodúrias inferiores a 50 µg/L foi de 14% na Região Norte, 10% na Região Centro e 12% na Região Sul. A percentagem de crianças com iodúria superior a 100 µg/L foi de 50% na Região Norte, 53% na Região Centro e 55% na Região Sul. A eliminação de iodo conforme os valores superiores a 100 µg/L e inferiores a 50 µg/L não apresenta valores significativamente diferentes nas crianças do litoral e crianças do interior, nem nas crianças provenientes do meio rural e meio urbano. Verificou-se também que as iodúrias do sexo masculino são significativamente superiores em comparação com o feminino.

Quando comparados com resultados obtidos no estudo dos anos 80 realizado em Lisboa (valor mediano de iodúrias de 71 µg/g Cr) observamos uma franca melhoria do aporte de iodo com um valor atual obtido de 111,8 g/L (39,40). Não tendo sido realizada qualquer profilaxia iodada é ilícito atribuir esta melhoria à profilaxia silenciosa a qual é devida, em parte, ao desenvolvimento socioeconómico da população verificada neste intervalo de tempo (41).

Globalmente, a mediana de valores dos iodos urinários em Portugal Continental foi de 105.5 µg/L. Segundo os critérios das Organizações Internacionais, nomeadamente OMS e ICCIDD, acima referidos para o grupo populacional de crianças, Portugal apresenta valores satisfatórios. No entanto, 47% das crianças das escolas portuguesas apresentam eliminações iodadas abaixo dos mínimos preconizados pelas Instituições Internacionais e em 10 das 12 regiões estudadas há escolas (41%) onde as iodúrias não são satisfatórias. Há portanto áreas do território onde o aporte de iodo é inadequado.

Os resultados do estudo nas grávidas serão abordados mais adiante.

## **2.7 Estratégias de Prevenção e correção do défice de iodo**

A comunidade internacional e as autoridades dos países em que os IDD foram identificados como um problema de saúde pública têm tomado medidas e estratégias de prevenção e controlo dos IDD e, conseqüentemente, controlo do défice de iodo.

### **2.7.1 Iodização Universal de Sal**

Em 1994, de uma reunião especial da OMS e da Comissão da UNICEF resultou a recomendação da iodização universal de sal (UIS). Por consenso, tornou-se a estratégia primária, mais segura, rentável e sustentável para garantir a ingestão suficiente de iodo por toda a

## A importância da suplementação de iodo nas grávidas em Portugal

população (42). A UIS envolve a iodização de todo o sal consumido por humanos e animais, incluindo o sal utilizado na indústria alimentar. Este programa de prevenção e controlo tem por objetivo eliminar os IDD's identificados em 1993, quando a OMS publicou a primeira versão do Banco Mundial de Dados. Desde então, observou-se um grande progresso no aumento da proporção de consumo de sal iodado na dieta e até à data existem programas nacionais de iodização do sal implementados por todo o mundo e como resultado muitos países têm conseguido eliminar os IDD's. No entanto, para uma eliminação efetiva da deficiência de iodo o sal deve alcançar toda a população afetada por défice de iodo, sobretudo os grupos mais suscetíveis - crianças e mulheres grávidas (21,42).

Sabe-se que existe perda de cerca de 20% de iodo do sal desde a sua produção até alcançar as famílias e uma adicional perda de 20% durante a cozedura. Considerando que o consumo de sal é de cerca de 10 g por pessoa por dia, a concentração de iodo no sal durante a sua produção deve ser entre 20-40 mg por kg de sal de forma a providenciar 150 µg de iodo por pessoa por dia. Nestas circunstâncias, espera-se que os níveis de IU variem entre os 100-199 µg/L. O iodo pode ser adicionado ao sal como iodeto de potássio (KI), iodato de potássio (KIO<sub>3</sub>) ou iodeto de sódio (43).

As condições necessárias para assegurar a disponibilidade adequada e o consumo de sal iodado são a produção e/ou importação de sal iodado em quantidade suficiente para satisfazer as necessidades da população (cerca de 4-5 kg/pessoa por ano). O aporte de sal contendo iodo em 90% ou mais das famílias de uma população deve estar entre 15 a 40 mg de sal (5).

O sucesso dos programas de sal iodado depende da colaboração e comunicação de diversos setores como ministérios do governo (legislativo e da justiça, saúde, indústria, agricultura, educação e finanças), produtores, importadores e distribuidores de sal. O sucesso dessa parceria tem-se refletido na diminuição dos países com défice e distúrbios de iodo no mundo. Em 1999, estimou-se que dos 130 países com um passado de carência de iodo como um problema de saúde pública, 68% destes tinham acesso a sal iodado em comparação com os 5-10% de países com cobertura de sal iodado em 1990. No entanto, a região europeia abrangida pela OMS nessa data tinha a cobertura mais baixa de sal iodado (27% de domicílios) das regiões da OMS (5). Dados de 2004 reportaram a taxa de sal iodado introduzida nos agregados familiares europeus e verificou-se que apenas nove dos 27 países tinham uma taxa igual ou superior a 90%, oito países uma taxa entre 50-89% e dez uma taxa inferior a 50%. Em muitos países da Europa a iodização do sal é permitida mas não exigida, existindo apenas informação sobre o estado da legislação para 29 países no relatório da OMS publicado em 2007. Concluiu-se então, que o uso de sal iodado é voluntário em 16 países e obrigatório em 13, sendo permitida a sua utilização apenas no setor da indústria da Alemanha, Holanda e Suíça. Em Portugal a legislação permite apenas a utilização de iodato de potássio com as recomendações de 25-35 mg. Em geral, pode concluir-se que tem havido grandes progressos

com um aumento de cobertura de iodo nas famílias (mais de dois terços dos domicílios no mundo utilizam sal iodado) e no estabelecimento de condições necessárias para um programa de sal iodado efetivo, no entanto, verifica-se uma variedade de legislações e regulamentos de país para país e os níveis obrigatórios de iodo diferem entre eles e, aparentemente, não estão relacionados com a gravidade da carência de iodo de uma determinada população. Assim, é necessário um maior progresso e uma melhor harmonização da legislação sobre iodização universal do sal (21,44).

### 2.7.2 Outras estratégias

Existem também outros métodos para fornecer iodo à população em geral, tais como o óleo vegetal iodado, a introdução de iodo na água potável e outros veículos para aumentar o aporte de iodo como o açúcar, o pão e o chá. O óleo vegetal iodado é bastante útil quando a deficiência de iodo é grave pelo que quando administrado a correção de déficit é imediata e importante nas populações que não tem acesso a sal iodado. Um mililitro contém aproximadamente 480 mg de iodo, ou seja, uma administração por via oral fornece iodo suficiente para cerca de um ano e caso seja administrado por via muscular é satisfatório para cerca de três anos. O iodo adicionado à água é utilizado com dupla funcionalidade porque muitas das regiões que são carenciadas em iodo, têm águas e alimentos contaminados e o iodo vai também esterilizar as águas. A adição de iodo nos alimentos não é frequentemente utilizada para aumentar o fornecimento de iodo na população (37).

### 2.7.3 Suplementação farmacológica

Para além destas estratégias de prevenção e correção, a suplementação de iodo em grávidas é um tema controverso. Existem estudos em que se conclui que a suplementação de grávidas em regiões com déficit ligeiro a moderado não terá impacto na redução da morbidade (9,10). Sabendo que a população de mulheres grávidas é mais suscetível a carências de iodo e às consequências resultantes da mesma, a OMS recomenda que a suplementação de iodo seja considerada para este grupo vulnerável em alguns países com acesso limitado ao sal iodado até os programas de iodização de sal serem ampliados. Recomenda-se a suplementação de 250 µg/dia de iodo em grávidas sendo a máxima ingestão tolerável de iodo de 600 µg/dia (tabela 4) (21). Estas orientações são sustentadas por dados recolhidos de estudos observacionais (24). Já outras associações, como a *American College Of Obstetricians and Gynecologists* e a *National Institute of Health and Clinical Excellence*, adoptam posições neutras, não se pronunciando sobre esta suplementação nas suas normas de orientação clínica. A ATA recomenda a suplementação de todas as mulheres grávidas (25), que pode ser feita por uma única toma oral de 400 mg de iodo sobre a forma de óleo iodado ou uma dose diária de iodo sobre a forma de iodeto de potássio, por forma a atingir a dose diária recomendada nas grávidas de 250 µg/dia, seja através de comprimidos ou gotas (22). A ausência de consenso pode dever-se à falta de evidência científica do impacto da suplementação na redução da morbimortalidade dos filhos de mães suplementadas.

## A importância da suplementação de iodo nas grávidas em Portugal

Zimmermann e Delange et al debruçaram-se em estudos de grávidas e compararam os níveis de iodúria entre as grávidas suplementadas e as não-suplementadas. Todos eles documentaram um aumento estatisticamente significativo dos níveis de iodúria materna com a suplementação de iodo, sem feitos laterais significativos (salientado a aparente segurança dos suplementos). No entanto, os restantes *outcomes* avaliados não permitiram estabelecer relações claras entre a suplementação e os possíveis benefícios (45). De facto, numa pesquisa científica não são encontrados estudos que comparem a suplementação de iodo a mulheres de uma população geral de região com défice ligeiro de iodo versus não-suplementação e o impacto dessa suplementação no progenitor (46). Existem estudos que comprovam e sugerem uma associação entre os valores de iodúria e a morbilidade mas não estabelece uma associação clara entre a suplementação de iodo e a morbilidade (14).

Tabela 8 - Doses diárias de suplementação de iodo recomendadas pela OMS

Grupo populacional	DDR de suplementação de iodo ( $\mu$ /dia)
Grávidas	250
Lactação	250
Mulheres em idade reprodutiva (15-49 anos)	150
Crianças < 2 anos	90

DDR- Dose Diária Recomendada

É necessário uma monitorização efetiva e o controlo de qualidade dos suplementos, não só para avaliar o estado de nutrição de iodo de uma determinada população mas também avaliar se ocorreram casos de excesso de aporte de iodo. Importa ainda considerar os efeitos secundários à suplementação de iodo como hipertiroidismo induzido por iodo, fortificação descontrolada de iodo e por isso há que monitorizar, a qualidade e a correta aplicação dos programas implementados pelos países. A Croácia, a Dinamarca e a Polónia implementaram estes programas de controlo e até 2007 não foram relatados casos de excesso de iodo nesses países (21).

Em Portugal, a DGS lança uma norma em 2013 que recomenda um suplemento diário de iodo sob a forma de iodeto de potássio- 150-200  $\mu$ g/dia no período preconcecional, durante toda a gravidez e enquanto durar o aleitamento materno exclusivo (7).

## Capítulo 3: Avaliação dos níveis de iodo em grávidas portuguesas

Em Portugal, tal como noutros países europeus, o bócio endémico não é um problema comum devido às medidas profiláticas tomadas, como por exemplo a iodização de sal, no entanto não existiam estudos recentes da avaliação de ingestão e do estado de nutrição de iodo na população portuguesa. Assim o Grupo de estudo da Tireoide da SPEDM, decidiu desenvolver um estudo transversal para avaliar a ingestão de iodo em dois grupos populacionais, mulheres grávidas e crianças em idade escolar através da medição das concentrações de IU (8,47). Passa-se agora a apresentar os resultados obtidos nas mulheres grávidas considerando que os das crianças foram já analisados.

O estudo foi realizado a 3.631 mulheres grávidas de 17 maternidades hospitalares, 15 em Portugal Continental, uma na Madeira e uma nas ilhas dos Açores, que abrangeu mulheres entre os 13 e 47 anos de idade, tendo sido utilizada a medição de concentrações de IU recolhidas entre janeiro de 2005 e Dezembro de 2007. Os resultados analisados foram comparados em grupos, relativamente às ilhas, região do interior e zona costeira. A comparação das proporções de IU cumpriu os critérios da OMS (<50 µg/L e >150 µ/L) (24).

Os resultados nas grávidas das 15 maternidades de Portugal Continental revelaram aporte de iodo insuficiente: com uma mediana das iodúrias de 84,9 µg/L, só 16,8% das grávidas apresentavam aporte de iodo adequado (>150 µg/L), 23,7% com níveis inferiores a 50 µg/L e 83,2% com aporte inferior a 150 µg/L. Verificou-se que as grávidas residentes no interior têm um défice de iodo ainda mais notório do que as do litoral. Os dados obtidos nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores mostraram aportes de iodo ainda mais baixos. Na ilha da Madeira apenas 8,2% das grávidas apresentavam iodúrias dentro dos valores adequados, com uma mediana de 69,5 µg/L; 33,7% das grávidas apresentavam valores inferiores a 50 µg/L. Nos Açores encontramos aportes de iodo ainda mais reduzidos sendo a IU médio de 50 µg/L com uma percentagem de mulheres com iodúrias superiores a 150 µg/L de 2,3 e 50% dos valores foram inferiores de 50 µg/L. O acentuado défice de iodo nas ilhas, difícil de explicar, parece relacionado com o elevado custo e baixo consumo do peixe e devido à pobreza dos solos em iodo causada pela alta taxa de precipitação. Além disso, a carne o leite e os vegetais são principalmente de origem local o que reduz a possibilidade de uma profilaxia silenciosa (8). Neste estudo, numa apresentação geral, a média de iodúria situou-se em 82,5 µg/L, valor que corresponde a uma região de défice ligeiro de iodo (8,46,47).

Em dois estudos anteriores, realizados na região do Minho, observaram-se resultados semelhantes (IU médio de 75 µg/L) à investigação supracitada (48).

### 3.1 Portugal versus outros países

Vários estudos, realizados em países europeus (tabela 9), mostraram aportes iodados muito inferiores aos considerados adequados pelas organizações Internacionais, estando de acordo com os resultados encontrados em Portugal. Em Espanha, estudos realçaram que apenas 30,4% tinham valores adequados de iodúria (49); na Galiza um estudo com 400 mulheres evidenciou que cerca de 87% apresentavam valores inferiores a 150 µg/L (50); na França a média de IU numa amostra de 330 grávidas era de 64 µg/L (51). Na Europa, oito países classificados com défice de iodo reportaram também baixos níveis de iodúria na população de grávidas (52-60), A Suíça e a Suécia apresentaram valores de IU dentro dos parâmetros adequados (61,62). Por outro lado, alguns estudos revelaram que a eliminação urinária de iodo durante a gravidez é praticamente semelhante à excreção urinária de iodo em mulheres não grávidas e população geral, independentemente do estado de nutrição de iodo da população (2). O estudo balanço realizado por Dworkin et al (63) também não encontrou diferenças no IU no pré e pós parto. No Irão (64), país no qual o défice de iodo foi eliminado com sucesso, a excreção IU varia entre 186-403 µ/L em quatro cidades diferentes e esses valores são muito semelhantes aos encontrados na população em geral. A Tabela 9 indica as concentrações de IU obtidos em grávidas de diversos países. Os diferentes resultados obtidos nos estudos levaram a OMS a realçar que a prova científica sobre a qual se baseia a recomendação de IU nas grávidas como indicador de aporte de iodo é fraca e que são necessários mais dados sobre o nível de absorção do iodo (e do IU equivalente) que assegura o eutiroidismo na mãe e no recém-nascido.

Assim conclui-se que os estudos dos valores de IU durante a gestação não são consensuais. Não se sabe se a gravidez por si só aumenta de forma significativa o IU, sabemos apenas que população de grávidas quando avaliada apresenta frequentemente um aporte inadequado de iodo.

Os resultados dos estudos realizados em Portugal vieram alertar os profissionais de saúde para as aparentes carências de aporte de iodo entre as mulheres grávidas habitantes em Portugal, desencadeando uma corrente de preocupações em torno dos riscos para os fetos e futuras crianças portuguesas: uma baixa iodúria significa um baixo aporte nutricional materno e, eventualmente, levaria a perturbações do desenvolvimento e do crescimento cognitivo-comportamental dos seus filhos.

## A importância da suplementação de iodo nas grávidas em Portugal

**Tabela 9** - Comparação das concentrações de iodo urinário nas grávidas nos vários trimestres de gestação e em mulheres no pós-parto com a população em geral/controlado.

		Grávidas			População geral/ controles			
		País	n	Trimestre	Iodo urinário			
EUROPA	Iodo suficiente	Suécia (62)	51	1	180 µg/dia	--		
				2	170 µg/dia			
				3	145 µg/dia			
	Défice de iodo	Suíça (61)	511	2,3	138 µg/L	115 µg/L		
		Escócia (65)	433	1	137 µg/L	138 µg/L		
				Bélgica (66)	230	1	58 µg/L	50-75 µg/dia
						2	58 µg/L	
		3	53 µg/L					
		Dinamarca (55)	26	2	51 µg/L	50 µg/dia		
				3	40 µg/L			
				1 sem PP	30 µg/L			
				26 sem PP	50 µg/L			
				52 sem PP	58 µg/L			
		França (53)	306	1	50 µg/L	50-80 µg/L		
				224	3		54 µg/L	
		Alemanha (54)	70	1	55 µg/g Cr	Défice moderado		
				70	11 dias PP		50 µg/g Cr	
	Hungria (56)	119	1,2,3	57 µg/g Cr	Défice moderado			
	Itália (57)	67	1,2	74 µg/g Cr	Défice <i>borderline</i>			
	Sicília (Itália) (67,68)	10	1,2,3	33 µg/dia	46 µg/dia			
Turquia (58)	80	1,2,3	91 µg/dia	85 µg/dia				
Reino Unido (60)	--	1	125 µg/L	73 µg/L				
		2	170 µg/L					
		3	147 µg/L					
Iodo suficiente	Chile(69)	19	1	594 µg/dia	--			
			2	469 µg/dia				
			3	786 µg/dia				
			3 meses PP	459 µg/dia				
Irão (64)	403	1,2,3	186-338 µg/L	193-312 µg/L				
Sri Lanka (60)	--	1	181 µg/L	147 µg/L				
		2	170 µg/L					
		3	145 µg/L					
USA (70)	290	1,2,3	148	130				
Défice de iodo	Singapura (71,72)	253	3	124 µg/L	98 µg/L			
			230	1		107 µg/L		
			2	116				
			3	124				
			6 sem PP	105				
			3 meses PP	104				
	Sudão (73)	47	3	38 µg/L	76 µg/L			
			3 meses PP	51				
			6 meses PP	30				
			9 meses PP	63				
Nova Zelândia (74)	35	Mensalmente durante a gravidez; 3, 6 e 12 meses PP	24-52 µg/dia	24-47 µg/dia				

n- tamanho da amostra; sem- semana; PP- Pós-parto; Cr - creatinina

## Capítulo 4: Conclusão

A evidência de distúrbios por défice de iodo como um problema de saúde pública levou à necessidade de avaliação do estado de nutrição de iodo nas populações mundiais. A OMS realizou vários estudos e verificou que 266 milhões de crianças e mil milhões de adultos em todo o mundo estão em risco de deficiência de iodo e que 47 países continuam com o défice de iodo como um problema de saúde pública (38). Devido à falta de evidência científica recente acerca da concentração urinária de iodo na população portuguesa, foi realizado um estudo entre 2005 e 2007 em crianças na idade escolar. Perante os resultados desse estudo, considerou-se que, globalmente, a mediana da concentração de iodo na urina nessa faixa etária é satisfatória. Contudo, apesar dos resultados relativamente bons a nível nacional, quando analisadas as diferentes áreas do território nacional individualmente, verificamos que quase metade das crianças apresenta níveis de iodo na urina inferiores 100 µg/L (40). Estes resultados vão de encontro às estatísticas mundiais que mostram que a maior percentagem de crianças com défice de iodo residem na Europa (37).

A evidência científica sugere que o défice de iodo nas crianças encontra-se associado ao seu aporte insuficiente na gestação. Em Portugal, avaliou-se a excreção urinária de iodo das grávidas em dois estudos, os quais revelaram um défice ligeiro de iodo com valor médio de 75 µg/L de iodúria. Devido à escassez de informação neste grupo populacional realizou-se um estudo posterior com uma amostra de 3.631 grávidas residentes em Portugal Continental e arquipélagos. Perante os resultados analisados verificou-se que apenas 16,8% das grávidas têm um aporte de iodo adequado e uma percentagem de aproximadamente 25 apresentam iodúrias inferiores a 50 µg/L. Nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores, os resultados foram surpreendentemente baixos com uma média de iodo urinário de 69,5 µg/L e 50 µg/L, respetivamente (8). Este resultado português é semelhante ao panorama observado na Europa em que é verificado sistematicamente uma excreção urinária de iodo na população de grávidas abaixo dos valores preconizados e recomendados para manter o eutiroidismo materno e fetal. Apesar de alguns estudos colocarem em questão a utilização da medição do iodo urinário como parâmetro de avaliação do aporte de iodo nas grávidas, este é método mais viável de ingestão de iodo recente e desta forma o consensualmente recomendado para o efeito (5,6).

As estratégias de prevenção e controlo do défice de iodo passaram pela adição de suplementos de iodo em alimentos e iodização universal do sal (cobrindo dois terços da população mundial) e em casos necessários, suplementação farmacológica (6,37). Em Portugal, a iodização do sal é feita através da adição de iodato de potássio no sal (25-35 mg). Os suplementos farmacológicos são agora recomendados sob a forma de iodeto de potássio em doses de 150-200 µg/dia em todas as mulheres grávidas portuguesas (7). Há evidência

## A importância da suplementação de iodo nas grávidas em Portugal

científica de que a excreção urinária de mulheres suplementadas melhora e atinge os valores recomendados quando comparados com as mulheres não-suplementadas. No entanto, não existem estudos que comprovem o impacto da suplementação na redução da morbidade dos filhos de mães suplementadas, ou seja, o efeito desta suplementação no feto e nas crianças (46). Para além disso, é necessário considerar os efeitos secundários da suplementação de iodo em todas as grávidas, visto poder ocorrer aportes de iodo excessivos, e ter impacto tanto na saúde materna como fetal. Contudo não há ainda relatos de efeitos secundários, demonstrando aparente segurança destes suplementos (5). Parece poder concluir-se que os “distúrbios por défice de iodo” são uma entidade patológica prevalente no entanto fácil de prevenir.

A aplicação da Norma de Orientação Clínica é necessária pela evidência de défice de aporte de iodo nas grávidas portuguesas e das repercussões desse défice nas crianças. Coloca-se em questão porém se a aplicação desta NOC é baseada na evidência científica ou na medicina de inferência.

Futuramente seria interessante a realização de um estudo português longitudinal com o objetivo de explorar os efeitos da suplementação iodada nas grávidas e o seu impacto no iodo urinário. Por outro lado, devido aos escassos estudos existentes dirigidos ao paciente seria importante avaliar as crianças e as mães suplementadas e não suplementadas e comparar os resultados obtidos e o benefício da suplementação durante a gravidez. A realização de um estudo em grávidas com suplementações iodadas diferentes seria merecedora de exploração, em termos de adesão e de eficácia visto que em Portugal a substância ativa adicionada ao sal é o iodato de potássio e o farmacológico utiliza o iodeto de potássio. No distrito da Covilhã a profilaxia iodada nunca foi realizada, desta forma seria importante avaliar as grávidas desta região, também pela sua localização geográfica.

## Referências bibliográficas

1. Lazarus J. Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patient (Capítulo 14) 2011.
2. Delange F. Requirement of Iodine During Pregnancy and Lactation. *Int J Endocrinal Metab.* 2004; 2:1-12.
3. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid Physiology in Pregnancy. *Endocrine Practice.* 2014; 21: 1-26.
4. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J.* 2001; 77: 217-20.
5. World Health Organization. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. 2<sup>rd</sup> ed, 2001.
6. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009; 30: 376-408.
7. Direção-Geral da Saúde. Aporte de iodo em mulheres na preconcepção, gravidez e amamentação. Documento de trabalho, Março 2013.
8. Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Madureira D, et al. Iodine intake in Portuguese pregnant women: results of a countrywide study. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163: 631-5.
9. Moral E. Suplementos de yodo en embarazadas sanas. *AMF.* 2011; 7: 647-50.
10. Zhou SJ, Anderson AJ, Gibson RA, Makrides M. Effect of iodine supplementation in pregnancy on child development and other clinical outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98: 1241-54.
11. Textbook of Endocrine Physiology. Oxford University Press; 2011.
12. Yarrington C, Pearce EN. Iodine and pregnancy. *J Thyroid Res.* 2011; 2011: Article ID: 934104.
13. Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr.* 2007; 10: 1542-6.
14. Borić M, Stančić J, Dabelić N, Jukić T, Kusić Z. Iodine supplementation in pregnancy. *Acta Clin Croat.* 2009; 48: 469-73.
15. Santana-Lopes M, Jácome-de-Castro J, Marcelino M, et al. Iodo e Tiróide : O que o Clínico Deve Saber. *Acta Med Port* 2012; 25: 174-8.
16. American Society for Nutrition. Iodine. *Adv Nutr.* 2013; 4: 262-4.
17. Ghirri P, Lunardi S, Boldrini A. Iodine supplementation in the newborn. *Nutrients.* 2014; 6: 382-90.
18. Delange F, Benoist B, Burgi H. Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bulletin of the World Health Organization.* 2002; 80: 633-6.
19. Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol.* 1998; 138: 536-42.

20. Foo LC, Zulfiqar a, Nafikudin M, Fadzil MT, Asmah AS. Local versus WHO/International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders-recommended thyroid volume reference in the assessment of iodine deficiency disorders. *Eur J Endocrinol.* 1999; 140: 491-7.
21. World Health Organization. *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination.* 3<sup>rd</sup> ed, 2007.
22. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009; 30: 376-408.
23. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, et al. Estimation of iodine intake from various urinary iodine measurements in population studies. *Thyroid.* 2009; 19: 1281-6.
24. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr.* 2007; 10: 1606-11.
25. Becker D V, New T, Presbyterian Y, Braverman LE, et al. Iodine Supplementation for Pregnancy and Lactation – United States and Canada : Recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2006; 16: 949-51.
26. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999; 341: 549-55.
27. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol.* 1999; 50: 149-55.
28. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 3234-41.
29. Thilly CH, Swennen B, Moreno-Reyes R, Hindlet JY. Maternal, fetal and juvenile hypothyroidism, birthweight and infant mortality in the etiopathogenesis of the IDD spectrum in Zaire and Malawi. *New York Cogniz Commun.* 1994; 241-50.
30. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell K, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1739-44.
31. O'Donnell KJ, Rakeman MA, Zhi-Hong D, Xue-Yi C, Mei ZY, DeLong N, et al. Effects of iodine supplementation during pregnancy on child growth and development at school age. *Dev Med Child Neurol.* 2002; 44: 76-81.
32. Pretell EA, Caceres A. Impairment of mental development by iodine deficiency and its correction. A retrospective view of studies in Peru. *New York Cogniz Commun.* 1994; 187-91.
33. Greene LS. A retrospective view of iodine deficiency, brain development and behavior from studies in Ecuador. *New York Cogniz Commun.* 1994; 173-85.
34. Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet.* 2013 Jul 27; 382: 331-7.

35. Micronutrient Deficiency information System (WHO). Global Prevalence of Iodine Deficiency Disorders. 1993.
36. WHO Global Database on Iodine Deficiency. Iodine status worldwide Iodine status worldwide. 2004.
37. WHO, UNICEF. Iodine Deficiency in Europe: A continuing public health problem. 2007.
38. De Benoist B, McLean E, Andersson M, Rogers L. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003. *Food Nutr Bull.* 2008; 29: 195-202.
39. Sobrinho LG, Oliveira AL. Endemic goiter in Portugal. In *Iodine Deficiency in Europe*. F Delange, et al. New York Plenum Press. 1993.
40. Limbert E, Prazeres S, Pedro MS, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, et al. Aporte do iodo nas Crianças das Escolas em Portugal. 2012;25: 29-36.
41. Delange F, Van Onderbergen A, Shabana W, Vandemeulebroucke E, Vertongen F, Gnat D, et al. Silent iodine prophylaxis in Western Europe only partly corrects iodine deficiency; the case of Belgium. *Eur J Endocrinol.* 2000; 143: 189-96.
42. Untoro J, Mangasaryan N, de Benoist B, Darnton-Hill I. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations. *Public Health Nutr.* 2007; 10: 1527-9.
43. Nutrition Unit, Division of Food and Nutrition, WHO. Recommended iodine levels in salt and guide lines for monitoring their adequacy and effectiveness. 1996.
44. Andersson M, de Benoist B, Rogers L. Epidemiology of iodine deficiency: Salt iodisation and iodine status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Elsevier Ltd; 2010; 24: 1-11.
45. Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr.* 2004 ; 58: 979-84.
46. Silva F, Santos JA. Suplementação de iodo na pré-concepção, gravidez e amamentação : a recomendação e a Medicina baseada na inferência. *Ver Port Med Geral Fam.* 2013; 29: 403-8.
47. Limbert E, Prazeres S, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, Silvestre F, et al. *Revista Portuguesa de Endocrinologia , Diabetes e Metabolismo* Aporte do iodo nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores. 2014; 7: 2-7.
48. Costeira MJ, Oliveira P, Ares S, et al. Iodine status of pregnant women and their progeny in the Minho Region of Portugal. *Thyroid.* 2009; 19: 157-63.
49. Almodóvar Ruiz F, Gorgojo Martínez JJ, Lahera Vargas M, Cava Valenciano F, Valor García S, Donnay Candil S. Déficit de yodo en una población de mujeres embarazadas pertenecientes a un área con leve deficiencia de yodo. *Endocrinol y Nutr.* 2006; 53: 577-81.
50. Diaz-Codorniga FJ, Delgado-Alvarez E. Déficit de iodo en Espana: situacion actual. *Endocrinol y Nutr.* 2004; 51: 2-13.
51. Hiéronimus S, Bec-Roche M, Ferrari P, Chevalier N, Fénichel P, Brucker-Davis F. Iodine status and thyroid function of 330 pregnant women from Nice area assessed during the second part of pregnancy. *Ann Endocrinol.* 2009; 70: 218-24.

52. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997; 18: 404-33.
53. Caron P, Hoff M, Bazzi S, Dufor A, Faure G, Ghandour I, et al. Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid.* 1997; 7: 749-54.
54. Liesenkötter KP, Göpel W, Bogner U, Stach B, Grüters A. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 1996; 134: 443-8.
55. Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS, et al. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77: 1078-83.
56. Mezosi E, Molnar I, Jakab A, Balogh E, Karanyi Z, Pakozdy Z, et al. Prevalence of iodine deficiency and goitre during pregnancy in east Hungary. *Eur J Endocrinol.* 2000; 143: 479-83.
57. Antonangeli L, Maccherini D, Cavaliere R, Di Giulio C, Reinhardt B, Pinchera A, et al. Comparison of two different doses of iodide in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147: 29-34.
58. Mocan MZ, Erem C, Telatar M, Mocan H. Urinary iodine levels in pregnant women with and without goiter in the Eastern Black Sea of Turkey. *Trace Elem Electrolytes.* 1995; 12: 195-97.
59. Smyth PP, Hetherington M, Smith DF, Radcliff M, O'Herlihy C. Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 2840-3.
60. Smyth PP. Variation in iodine handling during normal pregnancy. *Thyroid.* 1999; 9: 637-42.
61. Hess SY, Zimmermann MB, Torresani T, Bürgi H, Hurrell RF. Monitoring the adequacy of salt iodization in Switzerland: a national study of school children and pregnant women. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55: 162-6.
62. Elnagar B, Eltom A, Wide L, Gebre-Medhin M, Karlsson FA. Iodine status, thyroid function and pregnancy: study of Swedish and Sudanese women. *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52: 351-5.
63. Dworkin HJ, Jacquez JA, Beierwaltes WH. Relationship of iodine ingestion to iodine excretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* The Endocrine Society; 1966; 26:1329-42.
64. Azizi F, Sheikholeslam R, Hedayati M, Mirmiran P, Malekafzali H, Kimiagar M, et al. Sustainable control of iodine deficiency in Iran: beneficial results of the implementation of the mandatory law on salt iodization. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25: 409-13.
65. Barnett CA; Visser TJ, Williams F, et al. Inadequate iodine intake of 40% of pregnant women from a region in Scotland. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2002; 25: 110.
66. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* The Endocrine Society; 1990; 71: 276-87.

67. Vermiglio F, Lo Presti VP, Scaffidi Argentina G, Finocchiaro MD, Gullo D, Squatrito S, et al. Maternal hypothyroxinaemia during the first half of gestation in an iodine deficient area with endemic cretinism and related disorders. *Clin Endocrinol.* 1995; 42: 409-15.
68. Vermiglio F, Lo Presti VP, Castagna MG, Violi MA, Moleti M, Finocchiaro MD, et al. Increased risk of maternal thyroid failure with pregnancy progression in an iodine deficient area with major iodine deficiency disorders. *Thyroid.* 1999; 9: 19-24.
69. Liberman CS, Pino SC, Fang SL, Braverman LE, Emerson CH. Circulating iodide concentrations during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3545-9.
70. Soldin OP, Soldin SJ, Pezzullo JC. Urinary iodine percentile ranges in the United States. *Clin Chim Acta.* 2003; 328: 185-90.
71. Kung AW, Lao TT, Low LC, Pang RW, Robinson JD. Iodine insufficiency and neonatal hyperthyrotropinaemia in Hong Kong. *Clin Endocrinol.* 1997; 46: 315-9.
72. Kung AW, Lao TT, Chau MT, Tam SC, Low LC. Goitrogenesis during pregnancy and neonatal hypothyroxinaemia in a borderline iodine sufficient area. *Clin Endocrinol.* 2000; 53: 725-31.
73. Eltom A, Eltom M, Elnagar B, Elbagir M, Gebre-Medhin M. Changes in iodine metabolism during late pregnancy and lactation: a longitudinal study among Sudanese women. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54: 429-33.
74. Thomson CD, Woodruffe S, Colls a J, Joseph J, Doyle TC. Urinary iodine and thyroid status of New Zealand residents. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55: 387-92.