



A relação entre a concentração urinária de iodo e o risco de cancro da tiróide

André Gonçalo Pinho Isidoro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

fevereiro de 2024

Declaração de Integridade

Eu, André Gonçalo Pinho Isidoro, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41943 de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã, 19 de fevereiro de 2024

André Isidoro

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Manuel Lemos, por ter aceitado orientar o presente trabalho, pela disponibilidade e por todos os ensinamentos transmitidos durante a realização do mesmo.

À minha namorada, pela incansável ajuda e paciência, sem a qual não seria concretizável, sempre com imensa motivação e prontidão.

Aos meus amigos, pelo incrível percurso que vivemos e que acredito que vamos continuar a viver loucamente.

Aos meus pais, que sempre me apoiaram em todos os meus objetivos.

À Faculdade Ciências da Saúde e a todos os docentes, pela formação que me proporcionaram.

À Covilhã, por todas as amizades e momentos que levo comigo para a vida.

Resumo

Introdução: O cancro da tiróide tem apresentado um aumento significativo da sua incidência, o que torna importante a identificação dos fatores de risco associados. Entre esses elementos, o iodo, um oligoelemento essencial para a síntese das hormonas da tiróide, tem sido alvo de estudo. O nível anormal de iodo crónico interfere na homeostase, sendo um determinante de distúrbios da tiróide. Uma vez que o iodo é excretado, praticamente na sua totalidade, na urina, a concentração urinária de iodo torna-se um biomarcador eficaz para avaliar o estado nutricional do iodo. O objetivo desta dissertação foi analisar a evidência científica sobre a relação entre a concentração urinária de iodo e o risco de cancro da tiróide.

Materiais e Métodos: Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos na base de dados PubMed, utilizando os termos de pesquisa “urinary iodine” e “thyroid cancer”. Foram, ainda, consultadas as referências bibliográficas dos artigos identificados, sendo incluídos, apenas, artigos com a língua inglesa.

Resultados: Identificaram-se 15 artigos, todos estudos de caso controlo, que foram alvo de uma análise mais detalhada. A generalidade dos estudos revelou que se verifica uma associação entre o nível de iodo urinário e o risco de cancro da tiróide, com destaque entre a concentração urinária de iodo elevada e o risco de carcinoma papilar da tiróide.

Discussão: Diversos autores afirmam que os níveis anormais de iodo estão relacionados com alterações nos níveis de TSH, TgAb e TPOAb e com alterações genéticas, contribuindo para o risco de desenvolver cancro da tiróide. Adicionalmente, elevados níveis de iodo urinário podem estar associados ao risco de progressão do cancro da tiróide. Porém, os estudos apresentaram algumas limitações, sendo na sua totalidade retrospectivos, verificando-se a ausência de controlo de diversos fatores de risco associados ao tumor da tiróide, assim como a confiabilidade do método de medição da concentração urinária de iodo, o que dificulta a relação causal entre o estado nutricional de iodo e o cancro da tiróide.

Conclusão: Ainda não está claro se o iodo urinário elevado é um achado clínico que resulta da doença ou se é um fator de risco para o cancro da tiróide, o que denota a importância e necessidade da elaboração de estudos futuros, de modo a ser possível compreender esta relação.

Palavras-chave

Iodo urinário, cancro da tiróide, endocrinologia

Abstract

Introduction: Thyroid cancer has shown a significant increase in its incidence, which makes it important to identify the associated risk factors. Among these elements, iodine, an essential trace element for thyroid hormone synthesis, has been subject of study. Chronic abnormal iodine levels interfere with homeostasis, which is a determinant of thyroid disorders. Since iodine is excreted, practically in its entirety, in urine, urinary iodine concentration becomes an effective biomarker to assess iodine's nutritional status. The objective of this dissertation was to analyze the scientific evidence on the relationship between urinary iodine concentration and the risk of thyroid cancer.

Materials and Methods: A bibliographic search for scientific articles was carried out in the PubMed database, using the search terms “urinary iodine” and “thyroid cancer”. The bibliographic references of the identified articles were also consulted and only articles in english were included.

Results: 15 articles were identified, all case-control studies, which were subject to a more detailed analysis. Most studies revealed that there is an association between urinary iodine levels and the risk of thyroid cancer, with emphasis on a high urinary iodine concentration and the risk of papillary thyroid carcinoma.

Discussion: Several authors state that abnormal iodine levels are related to changes in TSH, TgAb and TPOAb levels and genetic changes, contributing to the risk of developing thyroid cancer. Additionally, high urinary iodine levels may be associated with the risk of thyroid cancer progression. However, the studies had some limitations, being entirely retrospective, the lack of control for several risk factors associated with thyroid tumors and the reliability of the urinary iodine concentration measurement method, which makes it difficult to establish a causal relationship between iodine nutritional status and thyroid cancer.

Conclusion: It is still unclear whether high urinary iodine is a clinical finding resulting from the disease or whether it is a risk factor for thyroid cancer, which highlights the importance and need of future studies to help understand this relationship.

Keywords

Urinary iodine, thyroid cancer, endocrinology

Índice

Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vii
Palavras-chave.....	viii
Abstract.....	ix
Keywords.....	x
Índice.....	xi
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
1. Introdução.....	1
1.1. Cancro da tiróide.....	1
1.2. Fatores de risco associados ao cancro da tiróide.....	2
1.3. Relação entre o iodo e o cancro da tiróide.....	3
1.4. Medição do iodo.....	4
1.5. Objetivo da dissertação.....	5
2. Materiais e Métodos.....	7
2.1. Estratégia de Pesquisa.....	7
2.2. Critérios de inclusão e exclusão.....	7
2.3. Extração de dados.....	7
3. Resultados.....	9
3.1. Kim <i>et al.</i> (2000) (32).....	9
3.2. Wang <i>et al.</i> (2014) (33).....	9
3.3. Kim <i>et al.</i> (2016) (34).....	10
3.4. Zhao <i>et al.</i> (2017) (35).....	11
3.5. Lee <i>et al.</i> (2017) (36).....	11
3.6. Zhou <i>et al.</i> (2017) (37).....	12
3.7. Hou <i>et al.</i> (2020) (38).....	12
3.8. Huang <i>et al.</i> (2020) (39).....	13
3.9. Xiu <i>et al.</i> (2020) (40).....	13
3.10. Celik <i>et al.</i> (2020) (41).....	14
3.11. Kim <i>et al.</i> (2021) (42).....	14
3.12. Choi <i>et al.</i> (2021) (43).....	14
3.13. Yu <i>et al.</i> (2021) (44).....	15
3.14. Wang <i>et al.</i> (2022) (45).....	15
3.15. Hwang <i>et al.</i> (2023) (46).....	16

4. Discussão.....	21
4.1. Impacto de níveis anormais de iodo na tiróide.....	21
4.2. Excesso de iodo e risco de mutação.....	22
4.3. Relação entre a CUI e o risco de progressão do cancro da tiróide	22
4.4. Deficiência de iodo e distúrbios da tiróide	24
4.5. Estudos em animais.....	25
4.6. Efeito da levotiroxina	25
4.7. Técnicas de medição do iodo urinário	26
4.8. Limitações e perspectivas para o futuro	27
5. Conclusão	29
6. Referências Bibliográficas	31

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma Modelo PRISMA do processo de seleção dos estudos.....	8
--	---

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Padrão de classificação do estado nutricional de iodo através da concentração urinária de iodo (CUI), expresso em $\mu\text{g/L}$, segundo a Organização Mundial da Saúde.....	5
Tabela 2 – Resumo das principais características e conclusões dos estudos analisados.....	17

Lista de Acrónimos

AKT	Protein kinase B (Proteína quinase B)
As	Arsénio
BN	Bócio nodular
Ce	Cério
CFT	Carcinoma folicular da tiróide
CPT	Carcinoma papilar da tiróide
CUI	Concentração urinária de iodo
IC	Intervalo de confiança
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry (Espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado)
MAPK	Mitogen- activated protein kinase (Proteína quinase ativada por mitogénio)
MCPT	Microcarcinoma papilar da tiróide
MGC	Metástases ganglionares centrais
mTOR	Mammalian target of rapamycin (Alvo mamífero da rapamicina)
NBT	Nódulo benigno da tiróide
NIS	Sodium/Iodide symporter (Transportador simporte sódio- iodo)
OR	Odds ratio (Razão de probabilidades)
SPANXA1	Sperm protein associated with the nucleus, X-linked, Family member A1 (Proteína do esperma associada à expressão do núcleo, ligada ao X, do membro da família A1)
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TgAb	Thyroglobulin antibodies (Anticorpo anti-tiroglobulina)
TPOAb	Thyroid peroxidase antibodies (Anticorpos anti- tiroperoxidase)

1. Introdução

1.1. Cancro da tiróide

A tiróide é uma glândula endócrina que desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde humana, pois é responsável pela produção de hormonas, como a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3), que desempenham várias funções essenciais no organismo, nomeadamente: o controlo do funcionamento metabólico, a regulação da temperatura corporal, o desenvolvimento do processo de crescimento e as funções de vários órgãos (1).

O cancro da tiróide é uma condição em que as células da glândula crescem de forma anormal e descontrolada, com potencial de disseminação para outras regiões do organismo, através da corrente sanguínea ou do sistema linfático (2). Este cancro é o tipo mais frequente de cancro endócrino e, atualmente, é a nona forma de cancro mais comum em todo o mundo. Registou-se, nas últimas décadas, um aumento substancial da sua incidência, e estima-se que, até 2030, se possa vir a tornar, globalmente, o quarto tipo de cancro mais comum (3). Um exemplo deste aumento é a taxa padronizada por idade de cancro da tiróide, que foi calculada em 2020, tendo um valor de 6,6 casos por cada 100 000 habitantes (4). No entanto, as razões que justificam esse aumento significativo ainda não foram suficientemente investigadas nem totalmente esclarecidas ao longo do tempo.

Em comparação com outros tipos de cancro, o cancro da tiróide destacou-se com o aumento mais significativo na taxa de incidência (desde 1998, para os homens, o aumento anual foi de 6,8%, enquanto para as mulheres, o aumento anual, desde 2002, foi de 6,9%) (5). Os níveis mais elevados de casos registados ocorreram em países ou regiões insulares, como Havaí, Japão, Islândia, Filipinas, Sicília e Chipre (6).

Importa destacar que existem quatro categorias principais de cancro da tiróide: o carcinoma papilar da tiróide (CPT), o carcinoma folicular da tiróide (CFT), o carcinoma medular da tiróide e o carcinoma anaplásico da tiróide (2). Os tipos de cancro diferenciados da tiróide, como o CPT e o CFT, representam a grande maioria (cerca de 90%) dos casos de cancro da tiróide (4, 7). O CPT é o tipo mais comum de cancro da tiróide, representando, aproximadamente, 75-85% dos casos, seguido pelo CFT, que corresponde a cerca de 10-15% do total de cancros da tiróide (2, 8). Apenas 6,2% dos casos são medulares e os demais pertencem a outros subtipos, destacando-se o tipo anaplásico, cujo diagnóstico costuma ser mais tardio, o que está em linha com a tendência de pior prognóstico associado a este tipo

de cancro da tiróide, sendo responsável por uma parte significativa da taxa de mortalidade devido ao seu mau prognóstico (5, 9, 10).

O aumento da incidência do cancro da tiróide ocorre, quase exclusivamente, devido ao aumento do CPT (4, 5, 8). Nas últimas três décadas, a incidência do CPT tem aumentado, superando outros tipos de cancro maligno, correspondendo a, aproximadamente, 1% a 1,5% dos novos casos anuais detetados (11-13). Além disso, aproximadamente metade desse crescimento pode ser atribuído à identificação de microcarcinomas papilares da tiróide (MCPT), com tumores menores que 1 cm de tamanho (14).

1.2. Fatores de risco associados ao cancro da tiróide

O cancro da tiróide é uma condição que tem características partilhadas com outras doenças malignas em humanos - a sua componente genética e o papel significativo que os fatores ambientais podem desempenhar no desenvolvimento da doença. O cancro da tiróide muitas vezes não apresenta sintomas claramente identificáveis ou patognomónicos e, conseqüentemente, pode estar sujeito a diagnósticos incorretos ou atrasados. Por essa razão, e visto que há um aumento rápido da sua incidência, é de extrema importância identificar os fatores de risco, assim como os mecanismos que afetam o seu desenvolvimento (2, 14).

Por conseguinte, numerosos especialistas de diversas partes do mundo têm investigado as causas dessas influências (15). Diversos estudos identificaram como fatores de risco a exposição à radiação (por acidentes nucleares, radiação natural ou imagens médicas), os padrões alimentares (por exemplo a obesidade), as emissões ambientais (poluentes), as doenças pré-existentes da tiróide e o envelhecimento da população (2, 15-17).

O acentuado aumento da incidência do cancro da tiróide pode ser atribuído, em grande parte, ao aumento do rastreio e avanço da tecnologia de diagnóstico, que permite a deteção de microcarcinomas (diâmetro igual ou inferior a um centímetro) por meio de exames de aspiração por agulha fina guiada por ultrassom (15, 16, 18). No entanto, a generalidade dessas lesões tem um comportamento indolente e dificilmente resulta em morte (19). Esse incremento da incidência é, portanto, predominantemente explicado pelo sobrediagnóstico de lesões subclínicas (14, 16).

Não existem evidências que sustentem a eficácia do rastreio do cancro da tiróide para a redução da taxa de mortalidade. Apesar do aumento acentuado da incidência do cancro da tiróide, as taxas de mortalidade não acompanharam esse crescimento nas últimas décadas,

o que contribuiu, provavelmente, para uma melhoria aparente na taxa de sobrevivência de pacientes com diagnóstico de cancro da tiróide (19).

Entre os diversos fatores de risco sobreditos, o iodo, um oligoelemento fulcral, intimamente associado à função da tiróide, tem sido alvo de estudo de debate durante muitos anos, em parte devido a descobertas epidemiológicas inconsistentes (15).

1.3. Relação entre o iodo e o cancro da tiróide

O iodo desempenha um papel fundamental no corpo humano, sendo considerado um oligoelemento essencial. A sua principal função é como substrato para a síntese das hormonas da tiróide, conhecidas como tiroxina (T₄) e triiodotironina (T₃), que desempenham funções cruciais no desenvolvimento e crescimento normal no início da vida humana, exercendo uma influência crítica no desenvolvimento neurológico do feto e nos recém-nascidos que estão a amamentar, além de influenciar o metabolismo celular e molecular ao longo de toda a vida (15, 20-22). O nível de iodo no organismo está intimamente ligado à função da tiróide, motivo pelo qual tanto a sua falta como o seu excesso podem causar distúrbios hormonais da glândula (21, 23).

A relação entre o iodo e o cancro da tiróide tem sido controversa ao longo dos anos (15). Atualmente, ainda não é consensual se um elevado consumo de iodo tem um efeito direto no desenvolvimento do cancro da tiróide ou se contribui indiretamente, através da sua interação com as hormonas tiroideias (24). Ressalva-se que caso haja variações temporárias na ingestão de iodo, as hormonas da tiróide permanecem em equilíbrio (24, 25). Não obstante, o estado nutricional anormal crónico do iodo é um determinante de distúrbios benignos da tiróide, como o hipertiroidismo e o hipotiroidismo, interferindo na homeostase (25). Entre os potenciais fatores de risco ambientais, a ingestão elevada de iodo tem sido apontada como um possível fator de risco que pode explicar a elevada incidência do cancro da tiróide, especialmente em relação ao CPT (26).

Diversos estudos observaram a relação entre a quantidade de iodo ingerido e a prevalência de distúrbios da tiróide, concluindo que a deficiência de iodo está, possivelmente, associada ao bócio multinodular (pode preceder o desenvolvimento de cancro da tiróide), a deficiências cognitivas, ao atraso no desenvolvimento físico e ao carcinoma folicular da tiróide (FTC) (21, 27). Por outro lado, o excesso de iodo está, provavelmente, relacionado com o surgimento de tiroidite e de CPT (26, 28).

Sucintamente, tem sido reconhecido que existe uma relação curvilínea (em forma de U), entre a ingestão de iodo e o desenvolvimento de distúrbios na tiróide, o que indica que tanto

o excesso quanto a deficiência de iodo são prejudiciais à saúde (21, 28, 29). Isto pode ter impacto na forma como é estabelecida a dose padrão de suplementos nutricionais de iodo, assim como na definição do limite superior seguro para a concentração de iodo na urina, que, atualmente, é 300 µg/L (21).

1.4. Medição do iodo

De acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde, a ingestão diária recomendada de iodo é de 120 µg para crianças (entre os 7 e os 10 anos), 150 µg para adolescentes ou adultos e 250 µg para mulheres grávidas ou lactantes (30). A ingestão do iodo acontece maioritariamente por meio da alimentação (80%–90%), seguida da água (10%–20%) e, em menor proporção, do ar (0–5%) (29).

Assim, uma vez que valores anormais de iodo podem causar distúrbios da tiróide, é fundamental alcançar um nível adequado de ingestão de iodo para satisfazer as necessidades nutricionais normais do organismo humano, evitando tanto a subsuplementação quanto a suplementação excessiva (21). Deste modo, encontrar um equilíbrio entre a ingestão de iodo e os potenciais riscos de saúde associados é uma questão delicada. De acordo com as recomendações mais recentes, a adição universal de iodo ao sal é considerada uma abordagem económica, segura e rigorosa para a suplementação de iodo (30).

Importa, ainda, salientar que cerca de 5% do iodo é eliminado através das glândulas sudoríparas, dos cabelos e dos pulmões (31). Praticamente todo o iodo absorvido pelo corpo humano é excretado, exceto uma pequena quantidade (aproximadamente 50–75 µg) que é captada pela tiróide, pelo que é possível afirmar que o organismo não armazena o excesso de iodo, sendo eliminado fundamentalmente pelos rins (31). Portanto, a quantidade de iodo na urina pode, em certa medida, refletir o nível de ingestão de iodo (31). Visto que a CUI é um indicador eficaz do consumo de iodo, torna-se um biomarcador valioso para avaliar a exposição recente ao iodo em grupos populacionais (30). Neste contexto, a Organização Mundial da Saúde recomenda a utilização de amostras coletadas de urina para calcular a CUI, expresso em µg/L, com o fim de avaliar o consumo de iodo e o estado nutricional das populações (30). O padrão de classificação do estado nutricional do iodo encontra-se representado na Tabela 1.

Tabela 1 - Padrão de classificação do estado nutricional de iodo através da concentração urinária de iodo (CUI), expresso em $\mu\text{g/L}$, segundo a Organização Mundial da Saúde.

Classificação do estado nutricional de iodo		Nível de CUI ($\mu\text{g/L}$)
Deficiência	grave	< 20
	moderada	20-49
	leve	50-99
Ideal		100-199
Acima da necessidade		200-299
Excesso		≥ 300

1.5. Objetivo da dissertação

O presente trabalho teve como objetivo analisar, de forma crítica, os estudos publicados sobre a relação entre a CUI e o risco de cancro da tiróide, procurando averiguar se existe uma ligação entre estas.

2. Materiais e Métodos

2.1. Estratégia de Pesquisa

Foi investigada a relação entre a CUI e o risco de cancro da tiróide conduzindo a uma pesquisa bibliográfica sistemática na base de dados [PubMed](#). A pesquisa foi realizada utilizando os termos de pesquisa “urinary iodine” AND “thyroid cancer”. Foram identificados 82 artigos, sendo que foram incluídos apenas artigos redigidos com a língua inglesa. Não foi colocada nenhuma limitação relativamente às datas de publicação, acessibilidade dos artigos ou duração do estudo. Após a exclusão de artigos com base no título e resumo, foram lidos na íntegra 52 artigos. A pesquisa foi complementada, ainda, com a análise das referências bibliográficas dos artigos selecionados.

2.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão utilizados para avaliar os artigos foram: (1) os níveis de iodo urinário foram investigados e foram fornecidos dados em relação aos mesmos; (2) pelo menos um grupo de participantes com diagnóstico de cancro da tiróide; (3) pelo menos um grupo controlo de indivíduos sem diagnóstico de cancro da tiróide. Os critérios de exclusão foram (1) envolvimento exclusivo de iodo radioativo; (2) foco no impacto da dieta restrita em iodo (3) ausência da abordagem do iodo urinário e/ou do cancro da tiróide; (4) revisões sistemáticas da literatura ou metanálises.

2.3. Extração de dados

Foram coletadas as informações a seguir: (1) dados básicos, incluindo o nome do primeiro autor, ano de publicação, desenho do estudo, período do estudo e local; (2) detalhes sobre os participantes, como o tamanho da amostra, número de casos e controlos; (3) informações sobre o período de medição e o método utilizado para avaliar a concentração de iodo na urina; (4) resultados e principais conclusões.

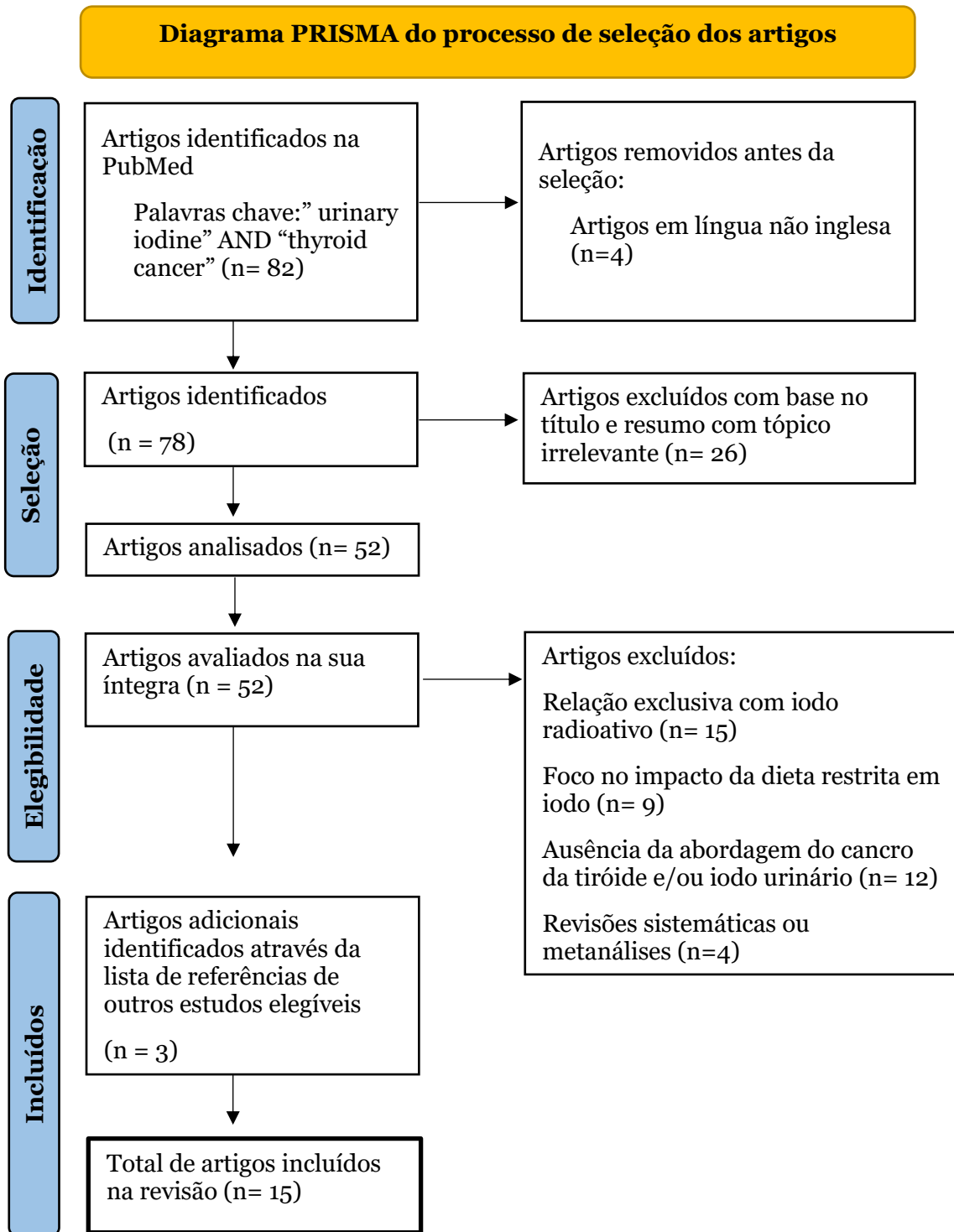


Figura 1 - Fluxograma Modelo PRISMA do processo de seleção dos estudos

3.Resultados

3.1. Kim *et al.* (2000) (32)

Este estudo de caso controlo, realizado desde 06/1997 até 07/1998, em Seul (Coreia do Sul), incluiu 254 participantes. Deste número, 11 tinham o diagnóstico de cancro da tiróide, 36 apresentavam um nódulo benigno da tiróide (NBT) e o grupo controlo era composto por 207 indivíduos saudáveis. A medição da CUI foi realizada pela manhã através de um eletrodo seletivo de iodeto Orion 94-53 e um eletrodo de referência de dupla junção Orion 90-03. Este é um método potenciométrico em que se mede o potencial da célula, ou seja, a diferença de potencial elétrico entre dois eletrodos (o eletrodo de referência, cujo potencial é conhecido e constante, e o eletrodo indicador, cujo potencial depende da concentração do analito, sendo comparado com o potencial do eletrodo de referência), na ausência de corrente elétrica significativa, o que fornece informações químicas. O estudo teve como finalidade investigar a ingestão diária de iodo e a excreção urinária de iodo em pacientes com doenças da tiróide, comparando com indivíduos saudáveis.

Foi determinado que a concentração pontual de iodo na urina em pacientes com doenças da tiróide foi substancialmente maior em relação ao grupo de indivíduos saudáveis ($p < 0,05$). Mais especificamente, os grupos de pacientes com pelo menos um nódulo benigno da tiróide ou cancro da tiróide demonstraram diferenças significativas em relação ao grupo de controlo, sendo consideravelmente maiores nos indivíduos com diagnóstico de tumor, quer ao nível de ingestão habitual de iodo quer na excreção urinária de iodo ($p < 0,01$).

3.2. Wang *et al.* (2014) (33)

O presente estudo de caso controlo, realizado desde 06/2010 a 06/2011, avaliou 460 participantes provenientes de Qingdao (China). Destes participantes, 103 tinham o diagnóstico de CPT, 51 apresentavam NBT e o grupo controlo era composto por 306 indivíduos saudáveis. A concentração urinária de iodo foi medida durante a manhã, através da espectrofotometria catalítica Arsénio-Cério (As-Ce). Este é um método analítico baseado na espectroscopia atómica e molecular, em que se estuda a interação das ondas eletromagnéticas com a matéria, usando transdutores fotoelétricos ou outros tipos de dispositivos eletrónicos. O objetivo foi avaliar a relação entre os níveis de iodo na urina, o nódulo da tiróide e o cancro da tiróide.

Foi observado o estado nutricional excessivo de iodo ($CUI > 300 \mu\text{g/L}$) em, aproximadamente, 62,75% dos pacientes NBT e 66,99% dos pacientes com CPT, sendo que ambos foram significativamente maiores do que a taxa de excesso de iodo de 19,93% no grupo controlo ($p < 0,001$). Para além disso, os pacientes com cancro da tiróide apresentaram um valor de iodo máximo na urina consideravelmente maior do que a de pacientes com NBT e que do grupo controlo. Uma vez que o iodo urinário de pacientes com cancro da tiróide em estágio III e IV foi substancialmente maior do que em pacientes em estágio I e II ($p < 0,001$), os autores do estudo sugeriram que o iodo urinário elevado se encontra relacionado com a agressividade do cancro. Em suma, na análise multivariável de regressão logística, ajustado para hormona estimuladora da tiróide (TSH), T₃, T₄, anticorpo anti- tiroperoxidase (TPOAb), anticorpo anti--tiroglobulina (TgAb), tipo de calcificação, idade do paciente, sexo e tamanho do nódulo da tiróide, descobriu-se que a CUI é um fator de risco independente para o cancro da tiróide (Intervalo de confiança (IC) 95% 3,22–4,24, $p < 0,001$).

3.3. Kim *et al.* (2016) (34)

No âmbito deste estudo de caso controlo, realizado entre 10/2010 e 5/2013, procedeu-se à avaliação, em 1170 participantes de Seul (Coreia do Sul), da eventual relação entre a ingestão de iodo e o cancro da tiróide, numa área repleta de iodo. Dos participantes incluídos, 206 tinham o diagnóstico de cancro da tiróide, enquanto o grupo controlo era composto por 964 com NBT. A CUI, neste estudo, foi medida em jejum e através da espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS). A técnica utilizada envolve a ionização da amostra com plasma indutivamente acoplado e a utilização de um espectómetro de massa, o que permite separar e quantificar iões em concentrações muito baixas.

Determinou-se que não houve diferença considerável na mediana da CUI entre pacientes com cancro da tiróide e nódulos benignos da tiróide. No entanto, os pacientes com cancro da tiróide tinham maior probabilidade de estar nos grupos com iodo acima da necessidade ($200 < CUI < 300 \mu\text{g/L}$) ou extremamente excessivo ($CUI \geq 2.500 \mu\text{g/L}$) do que aqueles com NBT. Desta forma, os autores do estudo concluíram que a CUI foi um fator independente para o cancro da tiróide.

3.4. Zhao *et al.* (2017) (35)

Este estudo de caso controlo, realizado entre 11/2013 e 03/2015, teve por base a recolha de informações de 2041 participantes de Wuhan (China), medindo a CUI num período aleatório e através da espectrofotometria catalítica As-Ce. Dos participantes incluídos, 1120 tinham diagnóstico de CPT, enquanto o grupo controlo era composto por 921 indivíduos com bócio nodular (BN). Teve como objetivo avaliar os fatores de risco para o CPT em relação à CUI, TSH, TPOAb e TgAb.

Foi possível afirmar que os níveis de iodo foram diretamente associados à multinodularidade (Odds ratio (OR) 0,59, $p = 0,040$) e a ingestão acima da necessidade de iodo (CUI 200–299 $\mu\text{g/L}$) foi positivamente associada a grandes focos tumorais em pacientes do sexo feminino com CPT e ao tamanho do nódulo em pacientes com BN. Para além disso, foi especulado que a alta ingestão de iodo poderia induzir a produção de TgAb/TPOAb, causando uma TSH elevada, mesmo dentro dos níveis normais, o que contribui para o crescimento do CPT. No entanto, não foi observada nenhuma diferença significativa na CUI entre pacientes com CPT e BN, pelo que os autores do estudo sugerem que uma alta CUI pode estar relacionada apenas com o crescimento do CPT.

3.5. Lee *et al.* (2017) (36)

Este estudo de caso controlo, realizado entre 03/2015 e 12/2015, incluiu 300 participantes de Gyeonggi-do (Coreia do Sul) e adquiriu os níveis de CUI em jejum e através da reação de Sandell-Kolthoff. Esta reação permite a deteção por espectrofotometria da concentração de iodo através da análise da cor resultante da redução de metais pelo iodeto. Teve como foco comparar o status de iodo de um grupo de 210 pacientes com diagnóstico de CPT (com e sem mutação *BRAF* V600E) com o de um grupo controlo composto por 90 indivíduos saudáveis.

Foi estabelecido que os níveis medianos de CUI foram consideravelmente maiores no grupo CPT (786,0 $\mu\text{g/l}$) do que no grupo controlo (112,0 $\mu\text{g/l}$; $p < 0,001$), assim como os níveis medianos de CUI ajustados pela creatinina (884,6 $\mu\text{g/g}$ creatinina versus 182,0 $\mu\text{g/g}$ creatinina; $p < 0,001$). No entanto, não foram detetadas diferenças significativas na CUI entre pacientes *BRAF* V600E positivos e *BRAF* V600E negativos, sendo esta uma mutação bastante comum em pacientes com CPT.

3.6. Zhou *et al.* (2017) (37)

Este estudo de caso controlo, realizado entre 02/2013 e 09/2013, teve a participação de 178 indivíduos residentes em Jinan (China) e mediu a CUI em jejum e por meio da reação de Sandell-Kolthoff. Dos participantes incluídos, 53 tinham o diagnóstico de CPT, enquanto 60 apresentavam BN, sendo o grupo controlo composto por 65 indivíduos saudáveis. Foi investigado se os níveis de bisfenol A e a ingestão excessiva de iodo estavam associados ao CPT e ao BN.

Verificou-se que a CUI elevada estava associada tanto a pacientes com CPT como pacientes com BN, apesar de não haver diferenças relevantes na CUI entre estes dois grupos. Para além disso, 43% dos pacientes do grupo CPT e 37% dos pacientes do grupo BN apresentaram ingestão excessiva de iodo, substancialmente superior ao grupo controlo, de apenas 9%. Por fim, foi encontrada um nível de CUI maior nos grupos CPT ou BN, em comparação com o grupo controlo saudável do mesmo sexo.

3.7. Hou *et al.* (2020) (38)

O seguinte estudo de caso controlo, realizado desde 01/2017 a 03/2019, com 488 participantes de Nanjing (China), investigou o papel de níveis de iodo excessivo em 214 pacientes com CPT e 192 pacientes com diagnóstico de tumor benigno da tiróide, sendo o grupo controlo composto por 82 indivíduos saudáveis.

Determinou-se que a CUI mediana, recolhida num período aleatório e analisada através da espectrofotometria catalítica As-Ce, dos grupos com CPT (174,7 µg/L) e tumor benigno da tiróide (165,04 µg/L) foi relativamente maior do que a do grupo controlo saudável (135,8 µg/L) ($p < 0,05$). Importante, também, notar que a taxa de excesso de iodo ($CUI \geq 300 \mu\text{g/L}$) no grupo de CPT (19,62%) foi superior à do grupo com diagnóstico de tumor benigno da tiróide (9,37%). Para além disso, as taxas de deficiência de iodo ($CUI < 100 \mu\text{g/L}$) em ambos os grupos (10,28% no grupo CPT e 9,37% no grupo com tumor benigno da tiróide) foram semelhantes, mas foram mais altas do que a taxa de deficiência de iodo do grupo controlo saudável (3,65%). Por fim, ao analisar o grupo de pacientes com CPT, observou-se uma correlação positiva entre os níveis de iodo na urina e de TgAb, que revelou ser um fator de risco independente para o CPT.

3.8. Huang *et al.* (2020) (39)

O presente estudo de caso controlo, realizado desde 07/2019 a 12/2019, com 151 participantes de Jinan (China), teve como objetivo avaliar a associação entre a exposição crónica excessiva ao iodo e o risco de desenvolver CPT. Dos participantes incluídos, 97 tinham diagnóstico de CPT, sendo o grupo controlo composto por 54 indivíduos com NBT.

Verificou-se que a proporção de pacientes com CPT com CUI excessiva ($\geq 300 \mu\text{g/l}$), medida em jejum e através da espectrofotometria catalítica As-Ce, era consideravelmente maior em comparação com a observada naqueles não-CPT (44,3 vs. 22,2%, respetivamente). Por oposição, a proporção de pacientes CPT com CUIs ideal ou acima da necessidade (100-299 $\mu\text{g/l}$) foi de 39,2%, significativamente menor em comparação com a dos pacientes não-CPT (55,6%). De destacar, ainda, que neste estudo, a CUI foi combinada de forma inovadora com os valores de iodo na água para determinar a associação intrínseca entre a exposição ao iodo e as características clínicas do CPT. Entre os pacientes com CPT que exibiam CUIs altos, 81,4% eram de regiões historicamente sem deficiência de iodo. Entre aqueles que residiam em regiões historicamente com excesso de iodo, 66,7% exibiram alta CUI, enquanto apenas 7,4% apresentaram baixos valores de CUI, o que permitiu aos autores do estudo concluir que a presença de CUI elevado é um indicativo independente de exposição crónica excessiva ao iodo em pacientes com CPT. Além disso, CUIs ideais, acima da necessidade e excessivas foram fortemente associadas à invasão capsular do CPT ($p < 0,05$), enquanto apenas um alto CUI foi associado à metástase extratiroideia ($p < 0,05$).

3.9. Xiu *et al.* (2020) (40)

Este estudo de caso controlo, realizado entre 11/2015 e 03/2018 em Heilongjiang (China), contou com a participação de 1529 indivíduos e mediu a CUI num período aleatório e através da espectrofotometria catalítica As-Ce. Destes participantes, 845 tinham diagnóstico de CPT, enquanto 310 apresentavam NBT, sendo o grupo controlo composto por 374 indivíduos saudáveis. O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre níveis anormais de iodo urinário e sérico e o CPT.

Foi determinado que os níveis de CUI e iodo sérico do grupo CPT e do grupo NBT foram significativamente maiores do que no grupo controlo saudável ($p = 0,015$ e $p = 0,013$, respetivamente). No entanto, não se verificaram diferenças relevantes entre o grupo CPT e o grupo NBT. Isto indica que uma alta CUI estava consideravelmente relacionada com doenças da tiróide, apesar de não ter sido identificada como um fator de risco independente para pacientes com CPT em comparação com pacientes com NBT.

3.10. Celik et al. (2020) (41)

Este estudo de caso controlo, realizado de 2015 a 2018, teve como objetivo avaliar a relação entre a excreção urinária de iodo e o CPT, investigando também a presença da mutação *BRAF*, em 132 participantes de Trakya (Turquia). Dos participantes incluídos, 88 tinham diagnóstico de CPT, sendo o grupo controlo composto por 44 indivíduos com NBT. A CUI foi medida durante o período da manhã e através da espectrofotometria catalítica As-Ce.

No entanto, não se verificou diferença na CUI mediana entre o grupo de pacientes com CPT e NBT ($p = 0,159$) e não foi encontrada nenhuma relação entre a CUI e a presença da mutação *BRAF*, que desempenha um papel na patogénese do CPT e afeta negativamente seu curso clínico ($p > 0,05$).

3.11. Kim et al. (2021) (42)

Já no âmbito do presente estudo de caso controlo, realizado entre 04/2010 e 12/2014, foram investigados 946 participantes da Coreia, avaliando a CUI em jejum e através da ICP-MS, com o objetivo de avaliar os efeitos da ingestão de iodo, função da tiróide e o seu efeito combinado sobre o risco de CPT. Dos participantes incluídos, 446 tinham diagnóstico de CPT, sendo o grupo controlo composto por 500 indivíduos saudáveis.

Foi identificado que os indivíduos com ingestão excessiva de iodo e altos níveis de T4 livre tiveram um OR muito maior de CPT (OR, 43,48; 95% IC, 12,63 a 149,62) e MCPT (microcarcinoma papilar da tiróide) (OR, 26,96; 95% IC, 10,26 a 70,89), em comparação com indivíduos com ingestão adequada de iodo e baixos níveis de T4 livre. Este risco era maior em combinação do que o risco associado ao excesso de CUI, ou aos altos níveis de T4 livre isoladamente. Por fim, o efeito combinado de CUI excessivo e altos níveis de T4 livre apresentaram um risco foi mais marcado para CPT do que para MCPT.

3.12. Choi et al. (2021) (43)

Este estudo de caso controlo, realizado desde 10/2017 até 02/2019, investigou 6084 participantes de Gachon (Coreia), analisando a CUI em jejum e através da ICP-MS. Teve como foco a avaliação do status de iodo, usando a ingestão de iodo na dieta e o iodo urinário, em 204 pacientes com CPT. Dos participantes incluídos, 184 apresentavam doenças da

tiróide não discriminadas e 5696 eram saudáveis, sem doenças da tiróide, sendo este o grupo controlo.

Foi definido que a CUI foi altamente correlacionada com a ingestão de iodo medida pelo relatório de 24 horas, mas não com o questionário de frequência alimentar em indivíduos com CPT. Em relação à CUI, a prevalência de CUI insuficiente foi de 7,3% em indivíduos com CPT, inferior à dos participantes com (17,4%) ou sem (13,2%) doença da tiróide, enquanto a prevalência de CUI excessivo foi de 54,4% em pacientes com CPT, o que foi semelhante à prevalência entre indivíduos com doença da tiróide (55,4%), mas ligeiramente superior à de indivíduos sem doença da tiróide (47,7%). Deste modo, a maioria dos pacientes com CPT apresentaram CUI excessivo, sendo esta uma proporção maior do que a dos participantes sem doença da tiróide.

3.13. Yu *et al.* (2021) (44)

O presente estudo de caso controlo, realizado desde 09/2018 até 09/2019, contou com 1341 participantes de Shaanxi (China), aos quais foi medida a CUI num período aleatório e através da espectrofotometria catalítica As-Ce. Dos participantes incluídos, 285 tinham diagnóstico de CPT, 745 apresentavam outras doenças da tiróide não discriminadas e o grupo controlo era composto por 874 indivíduos saudáveis. Teve como finalidade explorar a relação entre o nível de ingestão de iodo em adultos e doenças da tiróide na área de Shaanxi.

Foi constatado que a incidência de doenças da tiróide com ingestão excessiva de iodo foi 1,55 vezes maior que na ingestão moderada de iodo ($p = 0,04$), e esta incidência era menor quando a ingestão de iodo era insuficiente. Os autores sugeriram que esta relação se encontra associada ao cancro da tiróide, visto que os participantes com cancro da tiróide apresentaram níveis de CUI mais elevados do que os do grupo controlo ($p < 0,05$), e a incidência de CPT foi 1,595 vezes maior quando a ingestão de iodo foi maior que moderada. No entanto, quando comparada a CUI entre doenças malignas da tiróide e doenças benignas da tiróide, não se verificou diferença estatística na CUI.

3.14. Wang *et al.* (2022) (45)

Este estudo de caso controlo, realizado desde 09/2018 até 09/2019, procurou investigar a relação entre o perclorato e o iodo e o risco de cancro da tiróide e de BN em 368 participantes de Shenzhen (China), medindo a CUI em jejum e através da ICP-MS. Dos

participantes incluídos, 112 tinham diagnóstico de CPT, 72 apresentavam BN, sendo o grupo controle composto por 184 indivíduos saudáveis. Para além disso, foi avaliada a correlação entre o perclorato e o iodo com os indicadores da função tiroideia.

A CUI não apresentou diferenças relevantes entre os casos totais, BN, CPT e os respetivos controlos ($p > 0,05$). Para além disso, não foi detetado efeito significativo do iodo em relação aos indicadores da função tiroideia ($p > 0,05$), pelo que não foi reportada nenhuma correlação entre o iodo e o risco de cancro da tiroide, BN e função da tiróide.

3.15. Hwang *et al.* (2023) (46)

Por último, o citado estudo de caso controlo, realizado entre 11/2011 e 06/2016, identificou 1087 participantes de Seul (Coreia do Sul) e avaliou a CUI em jejum e através da ICP-MS. Dos participantes incluídos, 492 tinham diagnóstico de CPT, sendo o grupo controle composto por 595 indivíduos saudáveis. Teve como objetivo principal investigar a CUI e o risco de CPT na Coreia do Sul, onde a ingestão de iodo é suficiente. O objetivo secundário foi definido no sentido de procurar identificar uma possível interação com a idade e o sexo.

Foi estabelecido que a CUI mediana foi maior no grupo de pacientes com CPT do que a do grupo controle e destacou-se que, no sexo feminino, o subgrupo mais alto do grupo CUI ajustado pela creatinina demonstrou um risco substancialmente maior de desenvolvimento de cancro da tiróide do que o subgrupo mais baixo do mesmo grupo (OR 1,56, IC 95% 1,04–2,34), sendo esta associação mais forte do que no sexo masculino. Para além disso, verificou-se que a relação entre a CUI ajustada pela creatinina e o risco de evolução para cancro da tiróide surgiu em indivíduos com idade inferior a 45 anos (OR 2,22, IC 95% 1,27–3,94), mas não em indivíduos com 45 anos ou mais. Desta forma, indivíduos com CUI mais alta tiveram um risco 1,54 vezes maior de CPT do que os com CUI mais baixa, principalmente os que tinham menos de 45 anos.

Tabela 2 - Resumo das principais características e conclusões dos estudos analisados

Autor e ano	Período e local	Desenho do estudo	Amostra	Período e método de medição da CUI	Principais conclusões
Kim <i>et al.</i> (2000) (32)	06/1997 - 07/1998, Seul (Coreia do Sul)	Estudo de caso controlo	254 Pacientes com cancro da tiróide: 11; Indivíduos sem cancro da tiróide: 207 saudáveis, 36 com NBT	Matinal Eléctrodo seletivo de iodeto Oríon 94-53 e um eléctrodo de referência de dupla junção Oríon 90-03	Verificou-se que a ingestão de iodo e a CUI foram significativamente maiores em pacientes com cancro da tiróide (neste estudo foram apenas casos de CPT) em relação a participantes saudáveis e pacientes com outras doenças da tiróide.
Wang <i>et al.</i> (2014) (33)	06/2010 - 06/2011, Qingdao (China)	Estudo de caso controlo	460 Pacientes com CPT: 103 Indivíduos não CPT: 306 saudáveis e 51 com NBT	Matinal Espectrofotometria catalítica As-Ce	Foi evidenciada uma associação significativa entre uma CUI elevada e o desenvolvimento de carcinoma papilar da tiróide, juntamente com traços que indicam um cancro mais agressivo, o que sugere que a presença de níveis elevados de iodo na urina pode ser um fator de risco para o desenvolvimento do cancro da tiróide.
Kim <i>et al.</i> (2016) (34)	10/2010 - 5/2013, Seul (Coreia do Sul)	Estudo de caso controlo	1170 Pacientes com cancro da tiróide: 206; Indivíduos sem cancro da tiróide: 964 com NBT	Em jejum ICP-MS	Mostrou-se que a ingestão relativamente baixa e extremamente alta de iodo, determinada através da CUI, está associada ao risco de desenvolver cancro da tiróide, especialmente o CPT.
Zhao <i>et al.</i> (2017) (35)	11/2013 - 03/2015, Wuhan (China)	Estudo de caso controlo	2041 Pacientes com CPT: 1120; Indivíduos não CPT: 921 com BN	Aleatória Espectrofotometria catalítica As-Ce	Concluiu-se que não houve diferenças significativas na CUI de pacientes com CPT e BN, apesar de um alto CUI estar associado a um aumento do tamanho tumoral, principalmente no sexo feminino, o que indica que pode estar relacionado com o crescimento do CPT.
Lee <i>et al.</i> (2017) (36)	03/2015 - 12/2015, Gyeonggi-do (Coreia do Sul)	Estudo de caso controlo	300 Pacientes com CPT: 210; Indivíduos não CPT: 90 saudáveis	Em jejum Reação de Sandell-Kolthoff	Foi comprovada a correlação entre a elevada CUI e o risco de desenvolvimento de CPT, não havendo, no entanto, diferenças significativas entre pacientes <i>BRAF</i> V600E positivos e <i>BRAF</i> V600E negativos.

A relação entre a concentração urinária de iodo e o risco de cancro da tiróide

Tabela 2 - Resumo das principais características e conclusões dos estudos analisados (continuação)

Autor e ano	Período e local	Desenho do estudo	Amostra	Período e método de medição da CUI	Principais conclusões
Zhou <i>et al.</i> (2017) (37)	02/2013 - 09/2013, Jinan (China)	Estudo de caso controlo	178 Pacientes com CPT: 53; Indivíduos não CPT: 65 saudáveis, 60 com BN	Em jejum Reação de Sandell-Kolthoff	Concluiu-se que uma CUI elevada está associada tanto ao CPT como ao BN, sendo maior do que o grupo controlo saudável do mesmo sexo, apesar de não haver diferenças significativas na CUI entre os grupos de pacientes com CPT e BN.
Hou <i>et al.</i> (2020) (38)	01/2017 - 03/2019, Nanjing (China)	Estudo de caso controlo	488 Pacientes com CPT: 214 Indivíduos não CPT: 82 saudáveis e 192 com tumor benigno da tiróide	Aleatório Espectrofotometria catalítica As-Ce	Foi evidenciado que tanto o CUI excessivo como o insuficiente podem promover o desenvolvimento de cancro da tiróide, havendo, também, uma correlação positiva entre os níveis de iodo na urina e de TgAb.
Huang <i>et al.</i> (2020) (39)	07/2019 - 12/2019, Jinan (China)	Estudo de caso controlo	151 Pacientes com CPT: 97; Indivíduos não CPT: 54 com NBT	Em jejum pela manhã Espectrofotometria catalítica As-Ce	Descobriu-se que um alto CUI é indicativo de exposição excessiva ao iodo, e deve ser considerado como um fator de risco para CPT patogénico, além de que contribui para o aumento da invasão capsular e metástases extratiroideias.
Xiu <i>et al.</i> (2020) (40)	11/2015 - 03/2018, Heilongjiang (China)	Estudo de caso controlo	1529 Pacientes com CPT: 845 Indivíduos não CPT: 374 saudáveis, 310 com NBT	Aleatória Espectrofotometria catalítica As-Ce	Verificou-se um nível de CUI maior nos grupos CPT e NBT do que no grupo controlo, apesar de não haver diferenças significativas na CUI entre os primeiros dois grupos, o que sugere que uma alta CUI pode não desempenhar um papel na oncogénese do CPT, mas estar envolvida no crescimento e agressividade do mesmo.
Celik <i>et al.</i> (2020) (41)	2015 - 2018, Trakya (Turquia)	Estudo de caso controlo	132 Pacientes com CPT: 88; Indivíduos não CPT: 44 com NBT	Matinal Espectrofotometria catalítica As-Ce	Não se verificou nenhuma diferença significativa da CUI entre pacientes com e sem CPT e nenhuma relação significativa entre a CUI e a presença de mutação <i>BRAF</i> .

Tabela 2 - Resumo das principais características e conclusões dos estudos analisados (continuação)

Autor e ano	Período e local	Desenho do estudo	Amostra	Período e método de medição da CUI	Principais conclusões
Kim <i>et al.</i> (2021) (42)	04/2010 - 12/2014, Coreia	Estudo de caso controlo	946 Pacientes com CPT: 446; Indivíduos não CPT: 500 saudáveis	Em jejum ICP-MS	Foi determinado que a CUI excessiva foi associada a alto risco de MCPT e CPT, apresentando um efeito sinérgico com a T4 livre alta, e a força da associação foi maior para CPT do que para MCPT.
Choi <i>et al.</i> (2021) (43)	10/2017 - 02/2019, Gachon (Coreia)	Estudo de caso controlo	6084 Pacientes com CPT: 204; Indivíduos não CPT: 5696 saudáveis, 184 com doença da tiróide	Em jejum ICP-MS	Foi concluído que a prevalência de iodo excessivo, medida pelo iodo dietético e urinário, foi maior em pacientes com CPT do que em indivíduos saudáveis sem doença da tiróide.
Yu <i>et al.</i> (2021) (44)	09/2018 - 09/2019, Shaanxi (China)	Estudo de caso controlo	1341 Pacientes com CPT: 285; Indivíduos não CPT: 874 saudáveis, 745 com outras doenças da tiróide	Aleatória Espectrofotometria catalítica As-Ce	Foi constatado que a ingestão excessiva de iodo e uma CUI excessiva se encontram associadas ao cancro da tiróide, não havendo, porém, diferença estatística da CUI em relação aos pacientes com doença benigna da tiróide.
Wang <i>et al.</i> (2022) (45)	09/2018 - 09/2019, Shenzhen (China)	Estudo de caso controlo	368 Pacientes com CPT: 112; Indivíduos não CPT: 184 saudáveis, 72 com BN	Em jejum ICP-MS	Não foi encontrada nenhuma correlação entre os níveis de iodo e os indicadores de função da tiróide ou o risco de cancro da tiróide ou de BN.
Hwang <i>et al.</i> (2023) (46)	11/2011 - 06/2016, Seul (Coreia do Sul)	Estudo de caso controlo	1087 Pacientes com CPT: 492, Indivíduos não CPT: 595	Em jejum ICP-MS	Concluiu-se que a CUI ajustada pela creatinina foi positivamente associada ao risco de CPT em homens e mulheres, especialmente naqueles que tinham menos de 45 anos.

Abreviaturas: As – Arsénio; BN – Bócio nodular; Ce – Cério; CPT – Carcinoma papilar da tiróide; CUI – concentração urinária de iodo; ICP- MS – Espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado; MCPT – Microcarcinoma papilar da tiróide; NBT – Nódulo benigno da tiróide; T4 – tiroxina; TgAb – Anticorpo anti- tiroglobulina;

4. Discussão

4.1. Impacto de níveis anormais de iodo na tiróide

A tiróide tem capacidade de manter o normal funcionamento mesmo dentro de uma certa faixa de deficiência ou excesso de iodo. Deste modo, quando a ingestão de iodo excede esta capacidade adaptativa da tiróide pode levar à disfunção da regulação hormonal, devido à perda da capacidade inibitória da tiróide (25).

O mecanismo pelo qual o excesso de iodo aumenta o risco de cancro da tiróide continua incerto, no entanto alguns estudos explicam esta associação através do efeito de Wolff-Chaikoff: a ingestão excessiva de iodo pode levar à autorregulação da tiróide, que pode suprimir o NIS (transportador simporte de sódio-iodo) e reduzir o iodo captado pelas células da tiróide (25). Desta forma, o nível de iodo celular vai diminuir, o que causa uma redução da síntese das hormonas da tiróide (T₃ e T₄) e pode aumentar transitoriamente o TSH (25-27). Este aumento da TSH estimula a proliferação do epitélio das células foliculares da tiróide, levando a alterações genéticas que podem influenciar a progressão do CPT (47). Assim, o efeito de Wolff-Chaikoff funciona como uma defesa à ingestão excessiva de iodo, prevenindo a tiróide de sintetizar grandes quantidades de hormonas tiroideias (48). Porém, grande parte dos humanos “escapa” a este efeito, mantendo níveis hormonais normais em ambientes com alto nível de iodo por adaptação (48).

Para além dos estudos acima referidos, outros autores destacaram a relação entre a ingestão deficiente ou excessiva de iodo e os níveis de TSH, que contribuiu para a evolução do CPT (49, 50). No caso de níveis baixos de iodo na dieta, os níveis de iodotironina desiodinase tipo 1 da tiróide aumentam, levando à estimulação da TSH e um aumento da atividade da desiodinase tipo 2 na tiróide (51). Por outro lado, no caso de ingestão excessiva de iodo, ocorre inibição da atividade da desiodinase tipo 2 da hipófise, o que leva ao aumento da TSH sérica (52). Adicionalmente, é amplamente relatado que a ingestão elevada de iodo é um fator de risco independente para o hipotiroidismo, causando um aumento da sua prevalência (53, 54). Deste modo, tanto a CUI baixa quanto a excessiva foram associadas à TSH elevada, que contribuiu para o risco de cancro diferenciado da tiróide e para a progressão para estágios mais avançados.

Numa perspetiva distinta, alguns autores encontraram uma relação entre a ingestão excessiva de iodo e o risco de patogénese autoimune, com o aumento dos níveis de TgAb (anticorpo anti- tiroglobulina) e TPOAb (anticorpo anti- tiroperoxidase), estando ambos associados a um risco substancialmente aumentado de CPT (35, 55, 56). No estudo de Zhao

et al. (35), em particular, estes anticorpos foram associados ao risco de MCPT em pacientes do sexo feminino.

4.2. Excesso de iodo e risco de mutação

Refira-se que um elevado número de artigos defende que o alto teor de iodo provoca alterações em genes (como *NIS* e *BRAF*), o que, conseqüentemente, contribui para a proliferação de células cancerígenas da tiróide. A mutação *BRAF V600E*, causada por uma única transversão de timina em adenina, é a principal alteração genética oncogénica e é um marcador específico para o CPT (57). Zhang *et al.* (58) verificaram que a taxa de mutação do gene *BRAF* foi significativamente maior em áreas com CUI excessivo do que em áreas com CUI ideal, o que sugere que o alto teor de iodo pode afetar a prevalência de CPT através desta mutação. Este estudo afirma, ainda, que a ingestão excessiva de iodo ativa a via de sinalização MAPK (Proteína quinase ativada por mitogénio), promovendo a expressão da mutação do gene *BRAF*. Deste modo, o alto teor de iodo pode ser um fator de risco para induzir o desenvolvimento de tumor da tiróide por via da mutação *BRAF V600E*, com subsequente expressão excessiva e aumento da atividade da *BRAF* quinase (58). Adicionalmente, Kim *et al.* (59) determinaram que pacientes com CUI relativamente baixa ou excessiva apresentaram um risco substancialmente superior de ter mutações *BRAF* do que pacientes com CUI ideal. Guan *et al.* (60) completaram, afirmando que o processo normal de oxidação do iodeto nas células da tiróide pode envolver a formação de espécies moleculares prejudiciais, conduzindo a danos no DNA ou ao comprometimento do reparo do DNA, com conseqüente formação da mutação *BRAF*. Este estudo confirma, ainda, a associação entre a alta ingestão de iodo, a mutação *BRAF* e a agressividade do CPT. Todavia, são necessários mais estudos para estabelecer as potenciais ligações entre a ingestão de iodo e alterações moleculares, como mutações dos genes *RAS* (61), *RET* (62) e *BRAF*.

4.3. Relação entre a CUI e o risco de progressão do cancro da tiróide

Os resultados acima descritos incluíram um grupo de doentes com cancro da tiróide e outro grupo controle sem diagnóstico de cancro da tiróide, de forma a poder analisar o risco de desenvolver este tipo de tumor. No entanto, são diversos os estudos que avaliaram a relação entre o iodo urinário e o risco de agravamento do cancro da tiróide.

Zhang *et al.* (58) avaliaram o efeito de altos níveis de iodo sobre a proliferação, apoptose e

migração de células do CPT e verificou-se que os níveis de autofagia induzida pela *BRAF* quinase nestas células aumentaram com o aumento do iodo urinário. Nas células do CPT, a autofagia desempenha um papel anti-apoptose, promovendo a proliferação e migração. Yang *et al.* (63) vieram corroborar este último estudo, visto que destacaram a relação entre o iodo e a expressão da proteína do esperma associada à expressão do núcleo, ligada ao X, do membro da família A1 (SPANXA1), através da via de sinalização PI3K/AKT (Fosfoinositídeo 3-quinase/Proteína quinase B). O SPANXA1, que é regulado positivamente pelo iodo, promove a proliferação, migração e invasão celular e inibe a apoptose celular, pelo que é sugerido aos pacientes com cancro da tiróide para evitar a ingestão elevada de iodo (63). Deste modo, a autofagia induzida em condições de alto teor de iodo promove a migração de células tumorais, fenómeno que se encontra, também, relacionado com a mutação *BRAF*, apesar do mecanismo detalhado necessitar de ser mais clarificado (58).

Ainda no contexto da progressão do cancro da tiróide, alguns autores investigaram o potencial efeito de uma CUI alta sobre o risco de invasão capsular e metastização extra-tiroideia. Huang *et al.* (39) levantaram a hipótese de que uma alta CUI pode desencadear a ativação das vias PI3K/AKT/mTOR (Alvo mamífero da rapamicina) e MAPK e alterar a angiogénese e as reações imunológicas mediadas pelo fator de crescimento endotelial vascular, promovendo a invasão capsular e a metástase do CPT, sendo este risco maior em comparação a uma CUI baixa. Zhao *et al.* (64) vieram reforçar esta ideia, verificando que a ingestão excessiva de iodo foi associada à extensão extra-capsular e ao risco de metástases ganglionares centrais (MGC) em relação à ingestão adequada de iodo, entre pacientes do sexo feminino com diagnóstico de CPT. Zeng *et al.* (65) confirmaram, também, que a CUI foi significativamente maior em pacientes com MGC do que em pacientes sem metástases ganglionares. No entanto, o risco de MGC é um processo patológico afetado por inúmeros fatores de risco, que podem intervir e/ou confundir a aparente influência do nível de iodo urinário (65).

A maioria dos estudos analisados revelou que se verifica uma associação entre o nível de iodo urinário e o risco de cancro da tiróide, sendo que, em grande parte, há uma correlação entre níveis de CUI elevado e o risco de CPT. No entanto, há dois estudos que não confirmaram essa associação (41, 45) sendo tanto o tamanho da amostra, como o envolvimento de outros fatores que possivelmente podem competir com o iodo (por exemplo o perclorato), possíveis justificações para essa conclusão.

4.4. Deficiência de iodo e distúrbios da tiróide

Diversos autores investigaram o impacto da deficiência de iodo na saúde humana, avaliando os distúrbios da tiróide que, conseqüentemente, podem surgir.

Como já referido anteriormente, na deficiência leve a moderada de iodo, a tiróide consegue compensar temporariamente a ingestão dietética deficiente aumentando a atividade da mesma, mantendo a produção necessária de hormonas. Zimmermann *et al.* (27) observaram que, quando estes distúrbios dietéticos permanecem de forma crónica, levam à formação de nódulos da tiróide, o que aumenta o risco de hipertiroidismo, particularmente em adultos mais velhos (27). Por outro lado, se a deficiência de iodo for grave, as concentrações de iodo não são altas o suficiente para manter a produção das hormonas da tiróide, pelo que se desenvolve hipotiroidismo com hiperplasia e hipertrofia da tiróide e, posteriormente, risco de evolução para carcinoma folicular e anaplásico da tiróide (27). Para além disso, Zimmermann *et al.* (27) verificaram que o risco de BN parece aumentar em regiões com ingestões deficientes de iodo, o que, comparando com dois estudos nos resultados (35, 37), permite estabelecer uma relação em forma de U entre a ingestão de iodo e o risco de BN.

Relativamente à prevalência e incidência dos diferentes subtipos de cancro da tiróide, Lijun *et al.* (66) mostrou que as taxas de incidência de cancro da tiróide são mais elevadas em áreas com nutrição relativamente baixa em iodo e em áreas com uma prevalência de BN alta em crianças com idades entre os 8 e 10 anos. Adicionalmente, Santos *et al.* (67), num estudo que revelou deficiência de iodo na região da Beira Interior (Portugal) e Joanesburgo (África do Sul), confirmaram que o baixo teor de iodo leva ao aumento do bócio nodular da tiróide, a um aumento da incidência do cancro da tiróide, a um aumento de carcinomas anaplásicos e a uma alteração na razão entre neoplasia papilar e folicular, que foi próxima de 1 em ambas as áreas. De igual forma, numa revisão abrangente de estudos (68), verificou-se que, com a introdução/aumento no nível de iodização do sal, houve um aumento na relação entre CPT/CFT e uma diminuição na percentagem de carcinoma anaplásico da tiróide.

Deste modo, os programas de suplementação de iodo devem visar uma ingestão relativamente uniforme de iodo, evitando a ingestão deficiente ou excessiva de iodo nas subpopulações, sendo necessários programas de vigilância (69).

4.5. Estudos em animais

Os efeitos da deficiência e do excesso de iodo no desenvolvimento do tumor da tiróide também foram investigados em animais, de forma prospetiva, contrariamente aos estudos apresentados nos resultados.

Num estudo em ratos do sexo feminino, foram fornecidas dietas deficientes em iodo durante 6 a 20 meses, o que aumentou o TSH sérico e causou tumores da tiróide em 54-100% dos animais, destacando adenomas foliculares e CFT (70). De igual modo, verificou-se num estudo em hamsters, onde as principais malignidades foram os CPT e CFT (71). Por outro lado, Correa *et al.* (72) alimentaram ratos durante 9 meses com uma dieta contendo excesso de iodo ou uma dieta controlo, revelando um aumento de 40% do peso da tiróide e foliculos aumentados com aumento de coloides revestidos por epitélio achatado, sem nenhum tumor encontrado. Com uma abordagem diferente, quando combinados com radiação, os distúrbios de iodo induziram carcinomas da tiróide (CPT e CFT) em 50-80% dos animais, enquanto animais apenas com distúrbios na ingestão de iodo não apresentaram alterações significativas (73).

Desta forma, os estudos em animais sugerem que tanto a deficiência como o excesso de iodo funcionam como um promotor fraco e não um iniciador da carcinogénese (68). No entanto, a relevância dos estudos é incerta uma vez que a maioria induziu profunda deficiência e excesso de iodo, mais grave do que o encontrado nas dietas humanas, e os tumores identificados apresentam um padrão de morfologia e comportamento diferente dos cancros da tiróide humanos (68).

4.6. Efeito da levotiroxina

Importa, ainda, considerar que o tratamento dos carcinomas diferenciados da tiróide incluí a terapêutica supressiva com levotiroxina, com uma dose ligeiramente superior à fisiológica, de forma a suprimir a produção de TSH pela hipófise e diminuir, assim, o risco de proliferação das células cancerígenas. Visto que a levotiroxina é composta por iodo, há um aumento do nível de iodo corporal neste tipo de terapêutica, com um consequente aumento da excreção urinária de iodo (74). Para cancros em estágios mais avançados são administradas doses superiores de levotiroxina, o que pode estar relacionado com o facto de se verificar níveis de CUI mais elevadas nestas fases do cancro da tiróide.

Deste modo, há um risco de enviesamento dos estudos de caso controlo, podendo haver interferência da levotiroxina na relação entre o iodo urinário e o risco de cancro da tiróide.

4.7. Técnicas de medição do iodo urinário

Verificou-se uma grande semelhança no método de medição da CUI, sendo a espectrofotometria catalítica As-Ce e a ICP-MS os principais aplicados, apesar de haver divergências no período desta medição.

Uma das razões para as inconsistências na associação entre o iodo e o risco de cancro da tiróide encontra-se na dificuldade da avaliação precisa do iodo corporal. Uma vez que quase a totalidade do iodo consumido é excretado na urina em 48 horas, a CUI é um bom biomarcador da ingestão recente de iodo, sendo um indicador do status de iodo de uma população (30, 75). No entanto, o cancro da tiróide não é causado por alterações do iodo corporal recentes, é um processo complexo e de longo prazo, o que torna a CUI menos desejável para avaliar o nível de iodo individual (30, 66). Para além disso, medições pontuais aleatórias da CUI são influenciadas pelo volume urinário, ingestão de líquidos, função renal e tiroideia, variabilidade diária da ingestão de iodo e pelo horário da colheita (a excreção urinária de iodo é mais baixa entre as 8h e 11h, pelo que uma amostra matinal em jejum pode resultar numa subestimação do status de iodo) (76-79). Deste modo, a medição da CUI de 24 horas é o padrão-ouro para avaliar a ingestão de iodo, apesar da sua difícil aplicação a nível populacional (80). Por conseguinte, diversos estudos apoiam a CUI ajustada à creatinina como uma alternativa útil e confiável à colheita de urina de 24 horas (81). Contudo, a idade, o sexo e a ingestão de proteína têm uma forte influência na produção de creatinina - a creatinina urinária diminui com o avanço da idade, é relativamente mais baixa em mulheres e aumenta com o consumo proteico -, pelo que a CUI ajustada à creatinina tem a limitação de exigir a recolha e controlo de um enorme banco de dados e requer uma definição mais elaborada de valores normais de acordo com essas variáveis (82).

Kim *et al.* (42) avaliaram o efeito combinado da ingestão de iodo e da função tiroideia, utilizando quatro combinações considerando a CUI ajustada à creatinina “adequada” e “excessiva” e T4 livre ou TSH “baixo” e “alto”, com pontos de corte da população. Alguns autores procuraram, recentemente, métodos alternativos à medição do iodo corporal: Dekker *et al.* (83) afirmam que o iodo salivar, cuja colheita é mais rápida, simples e higiénica, apresenta uma correlação forte com o iodo urinário, sendo, portanto, uma alternativa à medição urinária; Giovacchini *et al.* (22) defendem que técnicas de sensor potenciométrico de iões exibem alta seletividade, são baratos e rápidos e permitem a medição confiável do iodo urinário.

Em suma, o método de medição do iodo urinário influencia a relação com o risco de cancro da tiróide, devendo ser utilizado o que melhor representa o iodo corporal de uma população

ou indivíduos, de modo a evitar a interpretação errada de dados.

4.8. Limitações e perspectivas para o futuro

Uma grande limitação da revisão foi a ausência de estudos prospetivos, visto que apenas foram incluídos estudos de caso controlo, devido à ausência de outro tipo de estudos. Os estudos de caso controlo são estudos retrospectivos, pelo que foram realizados após o diagnóstico de cancro da tiróide. Isto significa que não se pode garantir uma relação causal entre o estado nutricional do iodo e o cancro da tiróide, apenas a existência de associação entre os dois. Adicionalmente, não foram investigadas associações com outros tipos de cancro da tiróide para além do CPT, uma vez que são menos prevalentes, o que dificulta o estudo sobre o efeito do iodo em todos os tipos de cancro da tiróide.

Para além disso, verificou-se que a maior parte dos estudos careciam de informações sobre outros fatores de risco associados ao cancro da tiróide, como a radiação e os padrões alimentares, que podem afetar o desenvolvimento do mesmo. Conectada a esta limitação, encontra-se a questão dos longos períodos de estudo, o que aumenta a probabilidade de viés devido a alterações nestes fatores de risco não medidos (68). No entanto, existe grande incerteza quanto ao intervalo de tempo entre as alterações do estado nutricional de iodo e as alterações na incidência do cancro da tiróide (68). Uma outra limitação de alguns estudos foi relativamente à representatividade dos dados, uma vez que as amostras foram limitadas a uma única instituição.

Deste modo devem ser realizadas pesquisas futuras, preferencialmente prospetivas, com a avaliação de diferentes tipos de cancro da tiróide em populações provenientes de áreas com níveis de iodo divergentes, onde a exposição total de iodo é medida através de métodos com elevada confiabilidade e, se possível, com controlo de diversos fatores de risco já previamente estudados.

5. Conclusão

A partir da revisão realizada, é possível constatar que a maior parte dos estudos demonstram uma associação entre o iodo urinário e o cancro da tiróide, verificando-se níveis de CUI mais elevados em pacientes com cancro da tiróide do que em indivíduos sem a patologia. De facto, diversos estudos corroboram a relação entre o efeito do iodo excessivo e as alterações nos níveis de TSH, TgAb e TPOAb, assim como alterações genéticas que contribuem para a proliferação das células cancerígenas da tiróide. De igual modo, são evidenciadas repercussões de elevados níveis de iodo na proliferação, apoptose e migração de células do CPT, com conseqüente efeito na invasão capsular e metastização extra-tiroideia. Contudo, os estudos analisados apresentam diversas limitações, sendo na sua totalidade retrospectivos e não havendo controlo de distintos fatores de risco associados ao cancro da tiróide, o que torna possível a interferência, por exemplo, da levotiroxina na avaliação da relação com o risco de cancro da tiróide. Para além disso, a medição da CUI é afetada por diferentes variáveis, pelo que coloca em dúvida a confiabilidade dos métodos dos estudos avaliados.

Concluindo, não é claro se o iodo urinário elevado é um achado clínico que resulta da doença ou se o aumento da ingestão de iodo é um fator de risco para os tumores da tiróide, o que torna fundamental a elaboração de estudos futuros que ajudem a compreender a relação entre o iodo urinário e o risco de cancro da tiróide.

6. Referências Bibliográficas

1. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological Reviews*. 2014;94(2):355-82.
2. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2020;11:102.
3. Pearce A, Bradley C, Hanly P, O'Neill C, Thomas AA, Molcho M, Sharp L. Projecting productivity losses for cancer-related mortality 2011 - 2030. *BMC Cancer*. 2016;16(1):804.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA A Cancer Journal for Clinicians*. 2011;61(2):69-90.
6. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Research*. 2014;74(11):2913-21.
7. Edwards BK, Howe HL, Ries LAG, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1973–1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer*. 2002;94(10):2766-92.
8. Chmielik E, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab M, Krajewska J, Czarniecka A, Jarzab B. Heterogeneity of Thyroid Cancer. *Pathobiology*. 2018;85(1-2):117-29.
9. Larijani B, Mohagheghi MA, Bastanhagh MH, Mosavi-Jarrahi AR, Haghpanah V, Tavangar SM, et al. Primary thyroid malignancies in Tehran, Iran. *Medical Principles and Practice*. 2005;14(6):396-400.
10. Burman KD. Is poorly differentiated thyroid cancer poorly characterized? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(4):1167-9.
11. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *International Journal of Medical Sciences*. 2019;16(3):450-60.
12. Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2017;24(5):332-6.
13. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2783-95.

14. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Cancer Epidemiology*. 2013;2013:1-10.
15. Zhang X, Zhang F, Li Q, Aihaiti R, Feng C, Chen D, et al. The relationship between urinary iodine concentration and papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers Endocrinology (Lausanne)*. 2022;13:1049423.
16. Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid*. 2013;23(7):885-91.
17. Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control*. 2009;20(1):75-86.
18. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: the role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid*. 2014;24(3):472-9.
19. Liu Y, Lai F, Long J, Peng S, Wang H, Zhou Q, et al. Screening and the epidemic of thyroid cancer in China: An analysis of national representative inpatient and commercial insurance databases. *International Journal of Cancer*. 2021;148(5):1106-14.
20. Ma T, Guo J, Wang F. The epidemiology of iodine-deficiency diseases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1993;57(2 Suppl):264s-6s.
21. Weng W, Dong M, Zhang J, Yang J, Zhang B, Zhao X. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of the relationship between thyroid disease and different levels of iodine intake in mainland China. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7279.
22. Giovacchini G, Giovanella L, Haldemann A, Staub U, Füchsel FG, Koch P. Potentiometric measurement of urinary iodine concentration in patients with thyroid diseases with and without previous exposure to non-radioactive iodine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2015;53(11):1753-60.
23. Song J, Zou SR, Guo CY, Zang JJ, Zhu ZN, Mi M, et al. Prevalence of Thyroid Nodules and Its Relationship with Iodine Status in Shanghai: a Population-based Study. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2016;29(6):398-407.
24. Liu Y, Su L, Xiao H. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *International Journal of Endocrinology*. 2017;2017:5308635.
25. Chung HR. Iodine and thyroid function. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014;19(1):8-12.
26. Sun X, Shan Z, Teng W. Effects of increased iodine intake on thyroid disorders. *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*. 2014;29(3):240-7.
27. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2015;3(4):286-95.

28. Yan AR, Zhang X, Shen H, Zhou X, Li R, Yuan Z. Urinary iodine is increased in papillary thyroid carcinoma but is not altered by regional population iodine intake status: a meta-analysis and implications. *Endocrine Journal*. 2019;66(6):497-514.
29. Laurberg P, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid*. 2001;11(5):457-69.
30. WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. Third. France: WHO; 2007. 6-16 p.
31. Soldin OP. Controversies in urinary iodine determinations. *Clinical Biochemistry*. 2002;35(8):575-9.
32. Kim JY, Kim KR. Dietary iodine intake and urinary iodine excretion in patients with thyroid diseases. *Yonsei Medical Journal*. 2000;41(1):22-8.
33. Wang F, Wang Y, Wang L, Wang X, Sun C, Xing M, Zhao W. Strong association of high urinary iodine with thyroid nodule and papillary thyroid cancer. *Tumour Biology*. 2014;35(11):11375-9.
34. Kim HJ, Kim NK, Park HK, Byun DW, Suh K, Yoo MH, et al. Strong association of relatively low and extremely excessive iodine intakes with thyroid cancer in an iodine-replete area. *European Journal of Nutrition*. 2017;56(3):965-71.
35. Zhao H, Li H, Huang T. High Urinary Iodine, Thyroid Autoantibodies, and Thyroid-Stimulating Hormone for Papillary Thyroid Cancer Risk. *Biological Trace Element Research*. 2018;184(2):317-24.
36. Lee JH, Song RY, Yi JW, Yu HW, Kwon H, Kim SJ, et al. Case-Control Study of Papillary Thyroid Carcinoma on Urinary and Dietary Iodine Status in South Korea. *World Journal of Surgery*. 2018;42(5):1424-31.
37. Zhou Z, Zhang J, Jiang F, Xie Y, Zhang X, Jiang L. Higher urinary bisphenol A concentration and excessive iodine intake are associated with nodular goiter and papillary thyroid carcinoma. *Bioscience Reports*. 2017;37(4).
38. Hou D, Xu H, Li P, Liu J, Qian Z. Potential role of iodine excess in papillary thyroid cancer and benign thyroid tumor: A case-control study. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2020;29(3):603-8.
39. Huang F, Cong W, Xiao J, Zhou Y, Gong M, Sun J, et al. Association between excessive chronic iodine exposure and the occurrence of papillary thyroid carcinoma. *Oncology Letters*. 2020;20(5):189.
40. Xiu C, He Q, Zhao HJ, Yuan ZN, Guo LH, Wang FQ, et al. Strong Correlation of Abnormal Serum and Urinary Iodine Levels with Papillary Thyroid Cancer: A Case-control Study. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2020;33(1):62-7.
41. Celik M GS, Salt SA, Bulbul BY, Kucukarda A, Can N, Tastekin E, Sezer A, Sut N, Tugrul A, Gurkan H, Tozkir H, Demirkan B. Urine iodine excretion in patients with papillary

thyroid cancer: Evaluation of the relationship with the presence of a braf mutation. *Journal of Elementology*. 2020;25(3):1019-28.

42. Kim K, Cho SW, Park YJ, Lee KE, Lee DW, Park SK. Association between Iodine Intake, Thyroid Function, and Papillary Thyroid Cancer: A Case-Control Study. *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*. 2021;36(4):790-9.

43. Choi JY, Lee JH, Song Y. Evaluation of Iodine Status among Korean Patients with Papillary Thyroid Cancer Using Dietary and Urinary Iodine. *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*. 2021;36(3):607-18.

44. Yu Z, Yu Y, Wan Y, Fan J, Meng H, Li S, et al. Iodine intake level and incidence of thyroid disease in adults in Shaanxi province: a cross-sectional study. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(20):1567.

45. Wang H, Jiang Y, Song J, Liang H, Liu Y, Huang J, et al. The risk of perchlorate and iodine on the incidence of thyroid tumors and nodular goiter: a case-control study in southeastern China. *Environmental Health*. 2022;21(1):4.

46. Hwang Y, Oh HK, Chung JH, Kim SW, Kim JH, Kim JS, Shin MH. Association between urinary iodine concentration and the risk of papillary thyroid cancer by sex and age: a case-control study. *Science Reports*. 2023;13(1):2041.

47. McLeod DSA, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW, Cooper DS, Ding EL. Thyrotropin and Thyroid Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(8):2682-92.

48. Eng PHK, Cardona GR, Fang S-L, Previti M, Alex S, Carrasco N, et al. Escape from the Acute Wolff-Chaikoff Effect Is Associated with a Decrease in Thyroid Sodium/Iodide Symporter Messenger Ribonucleic Acid and Protein¹. *Endocrinology*. 1999;140(8):3404-10.

49. Huang H, Rusiecki J, Zhao N, Chen Y, Ma S, Yu H, et al. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroid Hormones, and Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Nested Case-Control Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2017;26(8):1209-18.

50. McLeod DS. Thyrotropin in the development and management of differentiated thyroid cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014;43(2):367-83.

51. Lavado-Autric R, Calvo RM, De Mena RM, De Escobar GM, Obregon M-J. Deiodinase Activities in Thyroids and Tissues of Iodine-Deficient Female Rats. *Endocrinology*. 2013;154(1):529-36.

52. Li N, Jiang Y, Shan Z, Teng W. Prolonged high iodine intake is associated with inhibition of type 2 deiodinase activity in pituitary and elevation of serum thyrotropin levels. *British Journal of Nutrition*. 2012;107(5):674-82.

53. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine Intake and the Pattern of Thyroid Disorders: A Comparative Epidemiological Study of Thyroid Abnormalities in the Elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(3):765-9.
54. Shan Z, Chen L, Lian X, Liu C, Shi B, Shi L, et al. Iodine Status and Prevalence of Thyroid Disorders After Introduction of Mandatory Universal Salt Iodization for 16 Years in China: A Cross-Sectional Study in 10 Cities. *Thyroid*. 2016;26(8):1125-30.
55. Vasileiadis I, Boutzios G, Charitoudis G, Koukoulioti E, Karatzas T. Thyroglobulin antibodies could be a potential predictive marker for papillary thyroid carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(8):2725-32.
56. Wu X, Lun Y, Jiang H, Gang Q, Xin S, Duan Z, Zhang J. Coexistence of thyroglobulin antibodies and thyroid peroxidase antibodies correlates with elevated thyroid-stimulating hormone level and advanced tumor stage of papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2014;46(3):554-60.
57. Xing M, Tufano RP, Tufaro AP, Basaria S, Ewertz M, Rosenbaum E, et al. Detection of BRAF Mutation on Fine Needle Aspiration Biopsy Specimens: A New Diagnostic Tool for Papillary Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2867-72.
58. Zhang D, Xu X, Li J, Yang X, Sun J, Wu Y, Qiao H. High iodine effects on the proliferation, apoptosis, and migration of papillary thyroid carcinoma cells as a result of autophagy induced by BRAF kinase. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2019;120:109476.
59. Kim HJ, Park HK, Byun DW, Suh K, Yoo MH, Min YK, et al. Iodine intake as a risk factor for BRAF mutations in papillary thyroid cancer patients from an iodine-replete area. *European Journal of Nutrition*. 2018;57(2):809-15.
60. Guan H, Ji M, Bao R, Yu H, Wang Y, Hou P, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1612-7.
61. Shi YF, Zou MJ, Schmidt H, Juhasz F, Stensky V, Robb D, Farid NR. High rates of ras codon 61 mutation in thyroid tumors in an iodide-deficient area. *Cancer Research*. 1991;51(10):2690-3.
62. Fiore AP, Fuziwara CS, Kimura ET. High iodine concentration attenuates RET/PTC3 oncogene activation in thyroid follicular cells. *Thyroid*. 2009;19(11):1249-56.
63. Yang X, Sun J, Han J, Sun L, Wang H, Zhang D, et al. Iodine promotes thyroid cancer development via SPANXA1 through the PI3K/AKT signalling pathway. *Oncology Letters*. 2019;18(1):637-44.

64. Zhao H, Li H, Huang T. High iodine intake and central lymph node metastasis risk of papillary thyroid cancer. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2019;53:16-21.
65. Zeng Z, Li K, Wang X, Ouyang S, Zhang Z, Liu Z, et al. Low urinary iodine is a protective factor of central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: a cross-sectional study. *World Journal of Surgical Oncology*. 2021;19(1):208.
66. Fan L, Meng F, Gao Y, Liu P. Insufficient iodine nutrition may affect the thyroid cancer incidence in China. *British Journal of Nutrition*. 2021;126(12):1852-60.
67. Santos JEC, Kalk WJ, Freitas M, Marques Carreira I, Castelo Branco M. Iodine deficiency and thyroid nodular pathology - epidemiological and cancer characteristics in different populations: Portugal and South Africa. *BMC Research Notes*. 2015;8(1).
68. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Research*. 2015;8(1).
69. Laurberg P, Nøhr SB, Pedersen KM, Hreidarsson AB, Andersen S, Bülow Pedersen I, et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid*. 2000;10(11):951-63.
70. Axelrad AA, Leblond CP. Induction of thyroid tumors in rats by a low iodine diet. *Cancer*. 1955;8(2):339-67.
71. Fortner JG, George PA, Sternberg SS. The development of thyroid cancer and other abnormalities in Syrian hamsters maintained on an iodine deficient diet. *Surgical Forum*. 1958;9:646-50.
72. Correa P, Welsh RA. The effect of excessive iodine intake on the thyroid gland of the rat. *Archives of Pathology*. 1960;70:247-51.
73. Boltze C, Brabant G, Dralle H, Gerlach R, Roessner A, Hoang-Vu C. Radiation-induced thyroid carcinogenesis as a function of time and dietary iodine supply: an in vivo model of tumorigenesis in the rat. *Endocrinology*. 2002;143(7):2584-92.
74. Fujimoto K, Hataya Y, Okubo M, Matsuoka N. Influence of Levothyroxine With Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone on Urinary Iodine Excretion Before Radioactive Iodine Administration. *Endocrine Practice*. 2021;27(10):1022-7.
75. Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutrition Reviews*. 2012;70(10):553-70.
76. Wainwright P, Cook P. The assessment of iodine status – populations, individuals and limitations. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 2019;56(1):7-14.
77. Rasmussen LB, Ovesen L, Christiansen E. Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999;53(5):401-7.

78. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Andersen S, Rasmussen LB, et al. Estimation of iodine intake from various urinary iodine measurements in population studies. *Thyroid*. 2009;19(11):1281-6.
79. Als C, Helbling A, Peter K, Haldimann M, Zimmerli B, Gerber H. Urinary iodine concentration follows a circadian rhythm: a study with 3023 spot urine samples in adults and children. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(4):1367-9.
80. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(1):3-126.
81. Kim HK, Lee SY, Lee JI, Jang HW, Kim SK, Chung HS, et al. Usefulness of iodine/creatinine ratio from spot-urine samples to evaluate the effectiveness of low-iodine diet preparation for radioiodine therapy. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2010;73(1):114-8.
82. Knudsen N, Christiansen E, Brandt-Christensen M, Nygaard B, Perrild H. Age- and sex-adjusted iodine/creatinine ratio. A new standard in epidemiological surveys? Evaluation of three different estimates of iodine excretion based on casual urine samples and comparison to 24 h values. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2000;54(4):361-3.
83. Dekker BL, Touw DJ, van der Horst-Schrivers ANA, Vos MJ, Links TP, Dijk-Brouwer DAJ, Kobold ACM. Use of Salivary Iodine Concentrations to Estimate the Iodine Status of Adults in Clinical Practice. *The Journal of Nutrition*. 2021;151(12):3671-7.