

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Suplementação de iodo na gravidez e impacto no desenvolvimento neurocognitivo

Susana Raquel Sousa Almeida

M

2021



Suplementação de iodo na gravidez e impacto no desenvolvimento neurocognitivo

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Estudante

Susana Raquel Sousa Almeida

up200800424@up.pt

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientadora

Dr.^a Maria Raquel Peixoto Braga

Assistente Graduada de Medicina Geral e Familiar na Unidade de Saúde Familiar Lagoa,
Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Coorientadora

Prof.^a Doutora Joana da Costa Baptista Gomes Barrocas

Assistente de Medicina Geral e Familiar na Unidade de Saúde Familiar Caravela,
Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Suplementação de iodo na gravidez e impacto no desenvolvimento neurocognitivo

Estudante: Susana Raquel Sousa Almeida

Susana Raquel Sousa Almeida

Orientadora: Dr.^a Maria Raquel Peixoto Braga

Maria Raquel Peixoto Braga

Coorientadora: Prof.^a Doutora Joana da Costa Baptista Gomes Barrocas

Joana da Costa Baptista Gomes Barrocas

JOANA DA
COSTA
BAPTISTA
GOMES
BARROCAS
Assinado de forma
digital por JOANA
DA COSTA
BAPTISTA GOMES
BARROCAS
Dados: 2020.10.30
19:15:38 Z

Agradecimentos

À Dr.^a Raquel Braga que é imbuída do verdadeiro significado da palavra “orientadora”. Pelo interesse e disponibilidade sempre demonstrados. Pelo rigor científico, pela exigência e partilha do seu conhecimento.

À Prof.^a Doutora Joana Barrocas pelas suas valiosas sugestões e pertinentes observações.

Aos meus pais que sempre me apoiaram e acompanharam.

Resumo

Introdução: O iodo é um oligoelemento fundamental para a síntese das hormonas tiroideias, que desempenham um papel essencial no desenvolvimento cerebral. O feto depende exclusivamente do aporte de iodo materno até às 20 semanas de gestação. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a deficiência de iodo é a principal causa evitável de dano cerebral, podendo causar inadequado desenvolvimento cognitivo, comportamental e no extremo cretinismo. Em Portugal, a Direção Geral de Saúde emitiu, em 2013, uma orientação que recomenda a suplementação de iodo com 150 a 200µg/dia a mulheres em preconceção, grávidas ou a amamentar. No entanto, esta baseia-se em estudos cujos *outcomes* são a medição de iodúria e a função tiroideia, pelo que é importante rever a literatura, no sentido de determinar se a suplementação de iodo tem impacto em resultados clínicos.

Objetivos: Determinar se a suplementação de iodo na gravidez tem impacto no neurodesenvolvimento da criança. Os objetivos secundários incluem efeitos na gravidez, na mortalidade e no crescimento infantil.

Metodologia: Foi efetuada uma Revisão Baseada na Evidência, recorrendo à análise de normas de orientação clínica, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos aleatorizados e controlados indexados nas bases de dados National Institute for Health and Care Excellence, Agency for Healthcare Research and Quality, Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase, The Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Bandolier, Evidence Based Medicine Online e PubMed.

Incluíram-se artigos publicados a partir do ano 2000, redigidos em língua inglesa ou portuguesa. Foram excluídos estudos cujas participantes tinham patologia tiroideia, o feto apresentava malformações graves ou a criança tinha patologia que compromettesse a função neurocognitiva.

Resultados: Foram incluídas 6 revisões sistemáticas e meta-análises e 2 normas de orientação clínica da American Thyroid Association e Endocrine Society. Estas recomendam a suplementação de iodo antes da conceção, durante a gravidez e lactação com 150 a 200µg por dia. A suplementação de iodo durante a gravidez em regiões com deficiência severa reduz o risco de cretinismo e aumenta o quociente de inteligência. Relativamente ao efeito no desenvolvimento neurocognitivo, em áreas com deficiência leve a moderada, os estudos apresentam resultados divergentes.

Conclusões: Atualmente não existem evidências de boa qualidade suficientes para apoiar as recomendações de suplementação de iodo durante a gravidez em regiões com deficiência leve a moderada. São necessários ensaios clínicos aleatorizados e

controlados de qualidade, em grávidas, para esclarecer os efeitos e a segurança desta suplementação.

Palavras-chave: iodo e gravidez

Abstract

Introduction: Iodine is an essential nutrient required for the biosynthesis of thyroid hormones, which play an essential role in brain development. The fetus depends exclusively on the supply of maternal iodine for up to 20 weeks of gestation. According to the World Health Organization, iodine deficiency is the lead preventable cause of brain damage, which may cause improper cognitive and behavioural development and, in extreme cases, cretinism. In Portugal, the Direção Geral de Saúde issued a guidance standard in 2013 that recommends supplementing iodine with 150 to 200µg/day to pregnant or lactating women, and ideally, before conception. However, this guideline is based in studies whose outcomes are the measurement of urinary iodine and thyroid function, making it utterly important to review the literature in order to determine whether iodine supplementation has an impact on clinical results.

Objectives: To evaluate the impact of iodine supplementation during pregnancy on the children's neurodevelopment. Secondary outcomes include effects on pregnancy and child growth and mortality.

Methods: An Evidence-Based Review of clinical guidelines, systematic reviews and randomized clinical trials using the National Institute for Health and Care Excellence, Agency for Healthcare Research and Quality, Canadian databases Medical Association Practice Guidelines Infobase, The Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Bandolier, Evidence Based Medicine Online and PubMed was carried out. Articles published since 2000 and written in English or Portuguese were included. Studies whose participants had thyroid pathology, the fetus had severe malformations or the child had neurocognitive dysfunction were excluded.

Results: Six systematic reviews and meta-analysis and two clinical guidelines from American Thyroid Association and Endocrine Society were included. These guidelines recommend iodine supplementation before conception, during pregnancy and lactation with 150-200µg/day. Iodine supplementation during pregnancy in regions of severe iodine deficiency reduces the risk of cretinism and increases the intelligence quotient in childhood. Effects on neurocognitive development in areas with mild to moderate iodine deficiency are inconsistent.

Conclusions: Presently, there is insufficient good quality evidence to support recommendations for iodine supplementation during pregnancy in areas with mild to moderate iodine deficiency. Well-designed randomized controlled trials in pregnant women are needed to clarify the effects and safety of this supplementation.

Keywords: iodine and pregnancy

Lista de abreviaturas

AR – *Average Requirement*

DRI - *Dietary Reference Intake*

EAR - *Estimated Average Requirement*

EC/ SCF - European Commission/ Scientific Committee on Food

GRADE - Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation

ICCIDD - International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders

IOM - Institute of Medicine

NOC – Norma de Orientação Clínica

OMS – Organização Mundial de Saúde

PHDA – Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

PRI – *Population Reference Intake*

QI – Quociente de Inteligência

RCT – *Randomized controlled trial*

RDA - *Recommended Dietary Allowance*

RNI - *Recommended Nutrient Intake*

UIC - *Urinary Iodine Concentration*

UNICEF - United Nations Children's Fund

UL - *tolerable Upper intake Level*

USPSTF – United States Preventive Services Task Force

T3 - Triiodotironina

T4 – Tetraiodotironina/ tiroxina

TSH - Hormona estimuladora da tiroide

Índice

| | |
|---|------|
| Agradecimentos..... | i |
| Resumo..... | ii |
| Abstract..... | iv |
| Lista de abreviaturas..... | v |
| Lista de figuras..... | vii |
| Lista de quadros e tabelas..... | viii |
| Introdução..... | 1 |
| 1. Necessidades diárias de iodo..... | 3 |
| 2. Fontes alimentares de iodo..... | 4 |
| 3. Monitorização dos níveis de iodo no organismo..... | 4 |
| 4. Deficiência de iodo..... | 5 |
| 5. Excesso de iodo..... | 7 |
| 6. Prevenção e tratamento da deficiência de iodo..... | 8 |
| Objetivo..... | 10 |
| Metodologia..... | 10 |
| Desenvolvimento..... | 11 |
| 1. Normas de orientação clínica..... | 11 |
| 2. Revisões sistemáticas e meta-análises..... | 11 |
| Discussão..... | 14 |
| Conclusão..... | 19 |
| Apêndice..... | 20 |
| Bibliografia..... | 29 |

Lista de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos..... | 20 |
|---|----|

Lista de quadros e tabelas

| | |
|---|----|
| Quadro I – Perturbações por défice de iodo..... | 21 |
| Quadro II – Ingestão diária de iodo recomendada pelo IOM..... | 21 |
| Quadro III – Ingestão diária de iodo recomendada pela OMS, UNICEF e ICCIDD..... | 22 |
| Quadro IV – Critérios para avaliação do estado nutricional relativamente ao iodo baseados na mediana da concentração de iodo urinário em mulheres grávidas..... | 22 |
| Quadro V – Ingestão diária máxima tolerável de iodo..... | 23 |
| Quadro VI – Doses recomendadas para a suplementação de iodo..... | 23 |
| Tabela I – Resumo das normas de orientação clínica..... | 24 |
| Tabela II – Resumo das revisões sistemáticas e meta-análises..... | 25 |

Introdução

O iodo é um oligoelemento fundamental para a síntese das hormonas tiroideias triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), sendo essencial à vida.¹ As hormonas da tiroide são fundamentais para o desenvolvimento de vários órgãos, nomeadamente o cérebro, para o crescimento e para a regulação de funções tão importantes como a frequência cardíaca e temperatura corporal.² A tiroide concentra 70-80% do iodo disponível no organismo, pelo que a depleção de iodo é a principal causa de patologia tiroideia.³

Existe há muitos anos uma preocupação com a ingestão insuficiente de iodo por parte da população mundial, que levou ao estudo sobre a influência do aporte inadequado de iodo na saúde.⁴ Já em 1999 a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que 130 dos 191 Estados-Membros tinham um problema significativo de perturbações por défice de iodo e que aproximadamente 740 milhões de pessoas sofriam de bócio - 13% da população total do mundo.⁵ Em 2004, estimou-se que 2 mil milhões de pessoas em todo o mundo tinham risco de deficiência de iodo e 20% viviam na Europa.⁶ As perturbações por défice de iodo referem-se a todas as consequências da deficiência de iodo numa população, que pode ser prevenida através da ingestão adequada de iodo (Quadro I).⁷

Segundo a OMS, a deficiência de iodo é a causa evitável mais importante de dano cerebral.⁷ Pessoas que vivem em áreas com deficiência severa de iodo podem ter um quociente de inteligência (QI) até 13,6 pontos abaixo das comunidades sem deficiência. Por outro lado, as perturbações por défice de iodo estão entre os distúrbios nutricionais menos dispendiosos e mais fáceis de prevenir.⁷ Reconhecendo a importância da prevenção das perturbações por défice de iodo, em 1991 a OMS estabeleceu como meta eliminar a deficiência de iodo como um problema de saúde pública. Em 1993, a OMS e a United Nations Children's Fund (UNICEF) recomendaram a iodização universal do sal como a principal estratégia para eliminar as perturbações por défice de iodo. Em 2005, a importância desta temática foi novamente reconhecida quando a OMS criou uma resolução onde se comprometeu a relatar a situação global das perturbações por défice de iodo a cada três anos.⁷

Nos anos 70-80 foram realizados os primeiros estudos em regiões com deficiência severa de iodo, nomeadamente na Nova Guiné⁸, no Zaire (atual República Democrática do Congo)⁹ e no Peru¹⁰. Estes associaram a suplementação de iodo à diminuição da prevalência de cretinismo, melhoria do desenvolvimento psicomotor e aumento do QI. Embora a deficiência severa de iodo nas grávidas seja atualmente rara na maioria dos países, a deficiência moderada durante a gravidez continua a ser um problema comum.¹¹

Sabe-se que os primeiros 1000 dias de vida (inclui a concepção e os primeiros 2 anos de vida) correspondem ao período crítico de desenvolvimento da criança, com maior impacto na saúde futura.¹² Assim, um aporte nutricional inadequado poderá traduzir-se numa maturação inapropriada de várias estruturas essenciais.¹³ No que concerne ao iodo, este tem um papel fundamental na síntese de hormonas tiroideias e no crescimento e desenvolvimento cerebral durante a vida fetal e os primeiros anos de vida.¹³ Por isso, a deficiência de iodo pode originar inadequado desenvolvimento cognitivo, comportamental e no extremo pode resultar em cretinismo da criança.⁷ O feto só consegue sintetizar hormonas tiroideias de uma forma significativa a partir das 20 semanas de gestação, dependendo do aporte materno de iodo até esta altura.¹⁴

Em Portugal, a Direção Geral de Saúde (DGS) emitiu a Orientação nº 011/2013 “Aporte de iodo em mulheres na preconcepção, gravidez e amamentação”¹³ que recomenda a suplementação de iodo com 150 a 200 µg/dia, sob a forma de iodeto de potássio, a mulheres em preconcepção, grávidas ou em amamentação, desde o período pré-concepcional até ao fim do aleitamento materno exclusivo, o que se tornou numa prática clínica comum, em Portugal, desde então. No entanto, esta orientação baseia-se em estudos cujos *outcomes* são a medição de iodúria e a função tiroideia. Numa amostra de 3631 grávidas, em 17 maternidades, do Interior, Litoral e Regiões Autónomas de Portugal verificou-se que o aporte de iodo era insuficiente em 83% das grávidas do Continente¹⁵, 92% da Madeira e 99% dos Açores¹⁶, de acordo com as recomendações da OMS. Noutro estudo¹⁷ realizado na região do Minho em mulheres em idade fértil e grávidas, estas também apresentavam deficiência de iodo com uma mediana de excreção de iodo urinário <75µg/L. Verificou-se, também, a existência de bócio em 14% das grávidas. Num outro estudo,¹⁸ na mesma região, verificou-se que o perfil das hormonas tiroideias durante a gravidez não era o adequado para suprir as necessidades do feto. Contudo, não existe referência a estudos originais que demonstrem a mais-valia da suplementação quer durante a gravidez, quer no desenvolvimento do bebé, ou seja, que tenham como resultados o impacto na qualidade e quantidade de vida da grávida ou do bebé.

Assim, existe uma lacuna em termos de conhecimentos sobre o efeito da deficiência leve de iodo durante a gravidez e os seus potenciais efeitos negativos no desenvolvimento neuropsicológico da criança,¹⁹ uma vez que os estudos previamente realizados avaliaram a iodúria ou a função tiroideia e não resultados clínicos com interesse para o doente, como a mortalidade perinatal, o crescimento e desenvolvimento, QI, desempenho escolar e a prevalência de perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA).

Desta forma, torna-se importante rever a literatura médica, no sentido de determinar se a suplementação de iodo tem impacto em resultados clínicos, mais do que em “*surrogate endpoints*”, uma vez que a deficiência de iodo poderá afetar o neurodesenvolvimento mesmo com função tiroideia normal.¹⁹

1. Necessidades diárias de iodo

As necessidades nutricionais representam a quantidade de energia e nutrientes necessários para assegurar as funções orgânicas, a saúde e a correta nutrição, garantindo adequado crescimento e desenvolvimento, bem como a prevenção de doenças crônicas. Estas variam de indivíduo para indivíduo e ao longo da vida. Assim, as recomendações nutricionais correspondem à quantidade de nutrientes e energia estimados para cobrir as necessidades da maioria dos indivíduos saudáveis.²⁰

As *Dietary Reference Intake* (DRI) são as recomendações nutricionais mais frequentemente utilizadas, tendo sido desenvolvidas pelo Food and Nutrition Board do Institute of Medicine (IOM).²⁰

DRI é o termo geral para um conjunto de valores de referência usados para planejar e avaliar a ingestão de nutrientes por pessoas saudáveis. Esses valores incluem vários conceitos: *Estimated Average Requirement* (EAR) ou *Average Requirement* (AR) traduz a quantidade média diária de um nutriente capaz de suprir as necessidades de 50% dos indivíduos. Deve ser considerado quando se pretende efetuar recomendações para grupos populacionais e estabelecer prevalências de inadequação; *Recommended Dietary Allowance* (RDA), *Recommended Nutrient Intake* (RNI) ou *Population Reference Intake* (PRI) refere-se à quantidade média diária de um nutriente capaz de suprir as necessidades de 97.5% dos indivíduos, devendo utilizar-se para recomendações individuais; *Adequate Intake* (AI) traduz a ingestão adequada de um nutriente e é usada quando não existe evidência científica suficiente para estabelecer uma RDA ou EAR; *tolerable Upper intake Level* (UL) corresponde à ingestão máxima diária que provavelmente não causa danos na saúde.²¹

Para o iodo existem as recomendações de ingestão diária do IOM²² e da OMS, UNICEF e International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD)⁷ descritas nos quadros II e III, respetivamente.

Durante a gravidez as necessidades de iodo são superiores devido ao aumento da produção de T4 em cerca de 50%, de forma a manter o eutiroidismo materno e fetal, à transferência de hormonas tiroideias para o feto, transferência de iodo para o feto, numa fase mais avançada da gestação, e ao aumento da clearance renal de iodo.²³

Durante o período de lactação, as necessidades de iodo mantêm-se elevadas, dado que a transferência de iodo para o recém-nascido permanece através do leite materno. Com base na concentração média de iodo no leite materno, foram estabelecidas as recomendações da ingestão de iodo para lactantes (quadros II e III).²⁴

2. Fontes alimentares de iodo

O iodo está presente naturalmente no solo e na água do mar. A concentração de iodo nas plantas ou animais vai depender do teor de iodo dos solos e das águas, da utilização de desinfetantes iodados na indústria alimentar e do uso de fertilizantes ricos em iodo na agricultura.¹ A maioria dos alimentos fornece de 3 a 80µg por porção.³

A concentração de iodo numa planta poderá ser, em média, de 1 mg/kg de peso seco. Em solos pobres em iodo, a sua concentração nas plantas poderá ser cerca de 1% daquele valor. Nos animais, a concentração de iodo encontrada reflete a concentração de iodo na sua alimentação, o que poderá traduzir-se em valores baixos, se a “ração” ou as pastagens provêm de solos pobres neste oligoelemento. Nos animais marinhos, bem como nas algas, a concentração de iodo poderá ser maior e, por isso, estes alimentos são muitas vezes considerados fontes relevantes de iodo.¹ Alimentos processados também podem conter níveis mais elevados de iodo devido à adição de sal iodado ou aditivos alimentares à base de iodo.²⁵

Em Portugal, a quantidade de iodo não se encontra rotulada na embalagem, pelo que poderá ser difícil identificar outras fontes alimentares.¹

3. Monitorização dos níveis de iodo no organismo

Os métodos recomendados para avaliar o estado nutricional relativamente ao iodo são a concentração urinária de iodo (*Urinary Iodine Concentration* - UIC), a prevalência de bócio, a hormona estimuladora da tiroide (TSH) e tiroglobulina séricas.²⁶ A UIC reflete a ingestão recente (dias), a prevalência de bócio indica o aporte de iodo a longo prazo (meses a anos) e a tiroglobulina sérica reflete uma exposição intermédia (semanas a meses).³

Mais de 90% do iodo ingerido é excretado pela urina.³ Segundo a OMS, a mediana da UIC é o principal indicador a ser usado para avaliar o estado de iodo de uma população. Relativamente às grávidas os critérios estão descritos no Quadro IV. A medição dos níveis da TSH em neonatos e da tiroglobulina em crianças em idade escolar são indicadores úteis da função tiroideia. Todavia, uma vez iniciado um programa de iodização do sal, o principal indicador recomendado para medir o seu impacto é a

mediana da iodúria da população.⁷ Contudo, a ingestão individual diária de iodo é variável o que provoca variações significativas na UIC, incorrendo no risco de assumir que todos os indivíduos com iodúria inferior a 100µg/L apresentam deficiência. Como alternativas pode-se usar a urina de 24h (pode ser difícil de obter), o rácio iodo/creatinina ajustado ao sexo e idade (apresenta como limitação a malnutrição) ou a fórmula “UIC (µg/L) x 0,0235 x peso corporal (kg) = aporte de iodo diário”. Esta última inclui o volume médio de urina excretado em 24h e assume uma biodisponibilidade média do iodo de 92%, sendo que uma concentração urinária de iodo de 100µg/L corresponde aproximadamente a uma ingestão diária de 150µg de iodo.³

O tamanho da tiroide é mais útil para avaliar a severidade do défice de iodo e o impacto dos programas a longo prazo.⁷ A prevalência de bócio pode ser avaliada pela palpação da tiroide e por ecografia. No entanto, o volume da tiroide pode demorar anos a normalizar após correção do défice de iodo, constituindo uma desvantagem deste método.³

A TSH é considerada um mau indicador, sendo apenas recomendada para recém-nascidos, pois habitualmente mantém-se dentro do intervalo normal apesar do défice de iodo. Nos recém-nascidos a tiroide contém menos iodo, mas um *turnover* de iodo aumentado em relação aos adultos. Por isso, quando há défice de iodo a TSH encontra-se aumentada ao 3º ou 4º dia de vida – hipertirotrópinemia transitória do recém-nascido. Deste modo, a OMS afirma que uma frequência superior a 3% de valores de TSH > 5mU/L sugere um aporte de iodo insuficiente numa população.³

A tiroglobulina apresenta-se como um método promissor, pois correlaciona-se com a gravidade do défice de iodo medido pela iodúria e o tamanho da tiroide. Além disso, diminui rapidamente quando há reposição do iodo e apresenta elevada sensibilidade.²⁴

4. Deficiência de iodo

A deficiência de iodo ocorre quando a ingestão deste micronutriente é inferior ao recomendado. É um fenómeno natural que ocorre em muitas partes do mundo, em consequência da erosão dos solos, devido à perda de vegetação e ao sobrepastoreio pelo gado, que resultam numa perda contínua e crescente de iodo no solo. Quando a ingestão de iodo é baixa, a tiroide pode não ser capaz de sintetizar quantidades suficientes de hormonas, causando as já referidas perturbações por défice de iodo (quadro I).⁷

O período mais crítico vai do segundo trimestre da gravidez até ao terceiro ano de vida, quando são necessários níveis normais de hormonas tiroideias para um adequado

desenvolvimento cerebral. Na deficiência de iodo com níveis de hormonas tiroideias baixos, o desenvolvimento cerebral é afetado. Na sua forma mais extrema resulta em cretinismo, mas os graus mais subtis são os mais importantes, como a redução da capacidade cognitiva de uma população, que pode reduzir o potencial de uma comunidade. Nesta zonas, todos podem parecer lentos, a qualidade de vida é baixa, a ambição é embotada e a comunidade fica presa num ciclo que se autoperpetua.⁷

4.1. Consequências do défice de iodo

4.1.1. Feto e neonato

Em humanos, o crescimento e desenvolvimento cerebral acontece maioritariamente durante o período fetal e os primeiros 2 a 3 anos de vida. Podemos caracterizar o desenvolvimento neurológico em três estádios dependentes das hormonas tiroideias. O primeiro entre as 16 e 20 semanas, quando o fornecimento destas para o feto é exclusivamente materno, corresponde à multiplicação, migração e organização neuronal. O segundo após o início da função tiroideia fetal, quando o cérebro em desenvolvimento obtém suprimento do feto e da mãe. O terceiro estádio ocorre no período neonatal e pós-natal, quando o provimento de hormonas tiroideias é feito pela criança, durante este período verifica-se também mielinização.²⁷ Consequentemente a deficiência de iodo, se for suficientemente grave para afetar a síntese de hormonas tiroideias durante esta fase, poderá resultar em hipotiroidismo e irreversíveis danos cerebrais.⁷

A hipotiroxinemia materna leva uma redução da transferência transplacentária de T4 durante a fase inicial do desenvolvimento fetal. A consequência a longo prazo da hipotiroxinemia fetal, que ocorre durante o início da gestação, é o desenvolvimento de uma síndrome neurológica que inclui atraso mental grave, diplegia espástica, surdez e estrabismo - cretinismo neurológico. Por outro lado, quando a hipotiroxinemia fetal e neonatal ocorre mais tarde, após a primeira fase de máximo crescimento cerebral, a consequência a longo prazo é a grave insuficiência da tiroide com atrofia, mixedema e atraso no desenvolvimento sexual, mas com menor grau de comprometimento neurológico e atraso mental - cretinismo mixoedematoso.^{6,28-30}

A deficiência de iodo no neonato resulta num aumento da mortalidade perinatal, baixo peso ao nascimento e maior risco de anomalias congénitas.⁶ Mesmo a deficiência de iodo leve e moderada, se ocorrer durante o período neonatal, afeta o desenvolvimento cognitivo da criança.²⁸

4.1.2. Crianças e adultos

Como já foi referido, em áreas com deficiência severa de iodo observa-se uma apatia generalizada que afeta a capacidade de iniciativa e tomada de decisão,

constituindo um entrave ao desenvolvimento social.⁶ A deficiência de iodo é também um importante teratogénico ao nível da comunidade.³¹ Além do seu impacto no neurodesenvolvimento, a deficiência de iodo pode induzir o desenvolvimento de bócio.⁶

Quando a ingestão de iodo é anormalmente baixa, a secreção adequada de hormonas da tiroide ainda pode ser conseguida por processos adaptativos, incluindo a estimulação da captação de iodo pela tiroide, bem como pelas etapas subsequentes do seu metabolismo, levando à síntese e secreção preferencial de T3. Esse mecanismo é desencadeado e mantido essencialmente por aumento da secreção de TSH, tendo como consequências a hiperplasia e o bócio. Outra consequência da deficiência de iodo crónica em adultos, mas também em crianças, é o desenvolvimento de hipertiroidismo associado a bócio multinodular com nódulos autónomos nos quais ocorre a proliferação de células foliculares com ativação dos recetores de TSH. Este mecanismo também é responsável pelo desenvolvimento de hipertiroidismo induzido pelo iodo em caso de sobrecarga súbita, numa população previamente com deficiência severa.^{32,33} Hoje é aceite que o hipertiroidismo em idosos e induzido por iodo são consequência dos distúrbios causados pela deficiência de iodo.⁶

5. Excesso de iodo

O efeito do iodo na tiroide apresenta uma curva em forma de U entre a ingestão de iodo e o risco de doenças da tiroide, pois ambos os extremos da ingestão de iodo estão associados a um risco aumentado de patologias.⁶

A exposição excessiva ao iodo pode causar sérios efeitos negativos na saúde e pode ocorrer por ingestão de suplementos, água, alimentos com alto teor de iodo ou tratamentos ou procedimentos médicos. A ingestão excessiva de muitos gramas de iodo de forma aguda pode causar sintomas gastrointestinais ou cardiovasculares, ou mesmo coma. O excesso de iodo também pode fazer com que a tiroide fique hiper ou hipoativa.³⁴ Em indivíduos saudáveis com aporte suficiente de iodo, a tiroide é capaz de se adaptar a um amplo espetro de ingestão, podendo tolerar até 1000µg/dia. No entanto, o UL (Quadro V) definido é consideravelmente mais baixo, devido à variabilidade individual e exposição a deficiência de iodo no passado. A OMS sugere uma ingestão diária máxima tolerável provisória de 1mg de todas as fontes.⁶

Em áreas onde a ingestão de iodo é cronicamente alta, as prevalências de bócio e hipotiroidismo subclínico são altas. Os mecanismos por de trás dessa disfunção são provavelmente tanto o aumento da autoimunidade tiroideia quanto a inibição reversível da função tiroideia pelo excesso de iodo (efeito Wolff-Chaikoff).³⁵ O efeito Wolff-Chaikoff não foi observado após a correção da deficiência de iodo, inclusive em neonatos após a

administração de altas doses de óleo iodado às mães durante a gravidez.³⁶ Contudo, um estudo verificou que 3 recém-nascidos apresentavam hipotireoidismo congênito, após as mães terem sido expostas a níveis elevados de iodo, através de um suplemento. Em todas as crianças foram detetados níveis séricos e urinários elevados de iodo.³⁷ Existem relatos de outros casos de hipotireoidismo congênito por ingestão de alimentos com altas concentrações de iodo.³⁸

Em áreas com deficiência crônica de iodo, os indivíduos são menos tolerantes à ingestão de altas doses de iodo. Em quase todos os programas de suplementação foi relatado hipertireoidismo induzido por iodo, embora seja quase sempre temporário. Observou-se que ocorre frequentemente em indivíduos com mais de 40 anos de idade com bócio multinodular de longa data. O iodo em excesso também pode agravar ou mesmo induzir processos autoimunes na tireoide, resultando em tireoidite induzida por iodo.⁶

Conforme apresentado na Sexagésima Sexta Assembleia Mundial da Saúde em 2013, foi estimado que 11 países têm ingestão excessiva de iodo.³⁴

6. Prevenção e tratamento da deficiência de iodo

6.1. Iodização universal do sal

De acordo a OMS, a adição de uma pequena e constante quantidade de iodo ao sal dos alimentos que as pessoas consomem diariamente é o necessário para prevenir e tratar o déficit de iodo.⁷ A OMS recomenda a iodização universal do sal como uma medida custo-efetiva e sustentável para assegurar um aporte adequado de iodo. A iodização universal do sal envolve a iodização de todo o sal para consumo humano e animal, incluindo o sal utilizado na indústria alimentar. Estima-se que a ingestão média diária de sal seja de 10g por pessoa. A concentração de iodo no sal, durante a produção, deve ser de 20-40mg de iodo por Kg, preferencialmente como iodeto de potássio, para fornecer cerca de 150µg/dia de iodo, uma vez que o sal perde 20% do iodo desde a produção até à compra e outros 20% durante a confeção. Nestas circunstâncias, a mediana da iodúria varia entre 100–199µg/L.⁷

6.2. Suplementação

Nos países cujo programa de iodização do sal ainda não atingiu uma cobertura de 90% das famílias, está recomendada a suplementação (Quadro VI) dos grupos mais vulneráveis - mulheres em idade reprodutiva, grávidas e crianças com menos de 2 anos.³⁹ Para crianças entre os 7 e 24 meses de idade, a suplementação ou o uso de alimentos fortificados com iodo é uma possível medida.⁷

A suplementação pode ser feita com óleo iodado ou iodeto de potássio em comprimidos ou gotas.²⁴ O óleo iodado é administrado anualmente, por via intramuscular ou oral. Este método apresenta algumas desvantagens: heterogeneidade da concentração de iodo no organismo ao longo do tempo e necessidade de contacto direto com os indivíduos.³ Ao longo das últimas décadas, o óleo iodado foi amplamente utilizado, inicialmente na Papua Nova Guiné e posteriormente África, China e América Latina, e em muitas áreas endêmicas do mundo,⁴⁰ bem como na Europa (por exemplo, na Roménia).⁴¹

6.3. Outros métodos

O pão fortificado com iodo tem sido utilizado em muitos países onde o pão é um alimento básico. Por exemplo, na Holanda, desde 1942 que o sal do pão é o principal veículo de iodo.⁶

A água iodada também tem sido usada com sucesso em vários países, como as repúblicas da Ásia Central, Itália, Mali e Tailândia. Um fator limitante desta abordagem, especialmente em termos de custo-benefício, é a questão da disponibilidade de uma única fonte de iodo para toda a população e para o gado.⁶

O açúcar foi iodado em estudos-piloto na Guatemala e no Sudão, e o chá iodado foi usado na China.⁶

A iodização indireta também se mostrou eficaz na correção da deficiência de iodo. A adição de iodo na água de irrigação na China reduziu a taxa de mortalidade infantil em 50%.⁶ O leite acidentalmente teve seu teor de iodo aumentado em muitos países em consequência do uso de iodóforos na indústria de laticínios. O leite tornou-se assim uma importante fonte de iodo em muitos países do norte da Europa, na Austrália, no Reino Unido e nos Estados Unidos da América.⁴² A Finlândia fortificou a “ração” animal, além do sal, aumentando o teor de iodo nos alimentos de origem animal.⁶

Estas opções para aumentar a ingestão de iodo tornar-se-ão cada vez mais importantes, como resultado da política de redução do consumo de sal para 5g/dia adotada por muitos países, a fim de prevenir a hipertensão e as doenças cardiovasculares. Os países devem ser incentivados a implementar medidas complementares para aumentar a ingestão de iodo, evitando um conflito entre os dois principais objetivos de saúde pública - reduzir o consumo de sal pela população e combater a deficiência de iodo através da iodização do sal.⁶

Objetivo

O objetivo principal desta dissertação é avaliar se a suplementação de iodo durante a gravidez tem impacto positivo no desenvolvimento neurocognitivo da criança, tendo como objetivos secundários verificar se tem efeitos na gravidez, na mortalidade e no crescimento infantil, através da revisão da literatura sobre a necessidade de suplementação de iodo durante a gravidez. Pretende-se que seja uma Revisão Baseada na Evidência que responda a uma questão estruturada, pela metodologia PICO, através da pesquisa da evidência científica de melhor qualidade disponível, que permita melhorar a qualidade da prática clínica e contribua para a maior individualização do tratamento para cada doente.⁴³

Metodologia

A dissertação foi redigida segundo a metodologia de Revisão Baseada na Evidência, recorrendo à análise de normas de orientação clínica (NOC's), revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos aleatorizados e controlados (*Randomized Controlled Trial* - RCT's) indexados nas bases de dados National Institute for Health and Care Excellence, Agency for Healthcare Research and Quality, Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase, The Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Bandolier, Evidence Based Medicine Online e PubMed. Foram utilizados para a pesquisa os termos MeSH "iodine" e "pregnancy".

Incluíram-se artigos com data de publicação igual ou superior ao ano 2000 e escritos em língua inglesa ou portuguesa. Foram excluídos estudos cujas participantes tinham patologia tiroideia, o feto apresentava malformações graves ou a criança tinha patologia que comprometesse a função neurocognitiva.

A pergunta de investigação formulada segundo a estratégia PICO tem como:

População – grávidas;

Intervenção – suplementação de iodo;

Comparação – placebo ou sem suplementação;

Outcomes – impacto no desenvolvimento neurocognitivo da criança, na gravidez, e na mortalidade e no crescimento infantil.

A seleção dos artigos foi feita de forma sequencial, como se encontra esquematizado na Figura 1. A pesquisa inicial resultou em 2322 artigos que inicialmente

foram triados pela leitura do título e/ou resumo. Foram excluídos 2186 artigos por não se enquadrarem no objetivo, não cumprirem os critérios de inclusão ou serem repetidos, tendo sido obtidos 72 revisões sistemáticas/ meta-análises, 61 RCT's e 2 NOC's. Posteriormente procedeu-se à leitura integral dos artigos e discussão dos resultados que cumprem o objetivo desta dissertação. Os RCT's foram excluídos por não conterem suplementação durante a gravidez, se encontrarem em desenvolvimento ou já terem sido analisados nas revisões sistemáticas/ meta-análises. No final, foram incluídos 6 artigos (revisões sistemáticas e meta-análises) e 2 NOC's.

Desenvolvimento

1. Normas de orientação clínica

A American Thyroid Association⁴⁴ recomenda a suplementação de iodo durante a gravidez e lactação com 150µg/dia, idealmente as mulheres que planeiam engravidar devem iniciar esta suplementação 3 meses antes. Em regiões ou países onde o sal iodado e a suplementação diária de iodo não são acessíveis, deve ser administrada uma dose anual de 400mg de óleo iodado a grávidas e mulheres em idade fértil. Esta norma usou o American College of Physicians Grading System e classificou a primeira recomendação com força de recomendação forte e evidência de qualidade moderada, o que significa que se pode aplicar à maioria dos pacientes na maioria das circunstâncias, sem reservas. A segunda recomendação foi classificada com força de recomendação fraca e evidência de qualidade moderada, o que significa que a melhor ação pode diferir, com base nas circunstâncias ou nos valores dos pacientes.

A Endocrine Society⁴⁵ recomenda a suplementação de iodo antes da concepção e durante a gravidez com 150-200µg/dia. A evidência e força de recomendação foram classificadas pelo Sistema USPSTF (United States Preventive Services Task Force) em *fair* e B, respetivamente, e pelo Sistema GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) com qualidade baixa e recomendação 2 (fraca).

2. Revisões sistemáticas e meta-análises

A revisão de Nazeri et al⁴⁶ (2021) teve como objetivo analisar os efeitos da suplementação de iodo na gravidez no crescimento infantil e desenvolvimento

neurocognitivo. Catorze estudos foram incluídos na revisão sistemática, dos quais cinco estudos foram incluídos na meta-análise (1339 participantes). Um estudo mostrou um efeito positivo nos *scores* psicomotores em filhos de mães que receberam 300µg de iodo 10 semanas antes da gestação, quando comparado ao grupo controle. No entanto, outro estudo não relatou quaisquer efeitos benéficos. Na meta-análise, não foram encontradas diferenças no peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento, nem relativamente ao desenvolvimento cognitivo, motor e da linguagem durante os primeiros 2 anos de vida entre os grupos suplementado com iodo e controle, em áreas com deficiência leve. Foram também relatadas complicações maternas e neonatais em alguns estudos, mas a frequência destas não diferiu entre os grupos.

A revisão de Dineva et al.⁴⁷ (2020) incluiu 14 estudos (171371 participantes) que abordaram o neurodesenvolvimento infantil, dos quais 3 eram RCT's que suplementaram as grávidas com 150 ou 200µg iodo por dia. A meta-análise de 2 RCT's (59 e 832 participantes) não mostrou nenhum efeito nos *scores* cognitivos, de linguagem ou motores das crianças cujas mães receberam suplemento de iodo comparativamente com o grupo placebo. Nenhum dos RCT's encontrou efeito benéfico ou prejudicial da suplementação materna de iodo no desenvolvimento motor da criança medido entre 1-2 anos. Em 2 estudos não randomizados e/ou inadequadamente controlados houve efeito benéfico da suplementação de iodo (200 ou 300µg/dia) no desenvolvimento motor aos 1,5 anos. O desenvolvimento cognitivo e a linguagem aos 1–2 anos, QI, velocidade de processamento, função executiva global e desempenho auditivo aos 5,4 anos não diferiram entre os grupos iodo e controle. Um estudo de coorte relatou efeito benéfico do iodo, fornecido como sal iodado 2 ou mais anos antes da concepção, no QI de crianças dos 6 aos 12 anos. Não foram encontradas diferenças relativamente ao desenvolvimento, tipo ou gravidade de patologia tiroideia no pós-parto. Dois estudos de intervenção relataram melhor quociente de socialização e um comportamento mais favorável em filhos de mães que receberam suplementação de iodo do que naqueles cujas mães não receberam suplementação durante a gravidez. Por outro lado, num estudo norueguês, os filhos de mulheres com baixa ingestão de iodo (<160µg/dia) e que tomaram suplemento de iodo ≤200µg/dia eram mais propensos a ter problemas comportamentais, tiveram maior risco de diagnóstico de PHDA e um *score* de sintomas de PHDA elevado aos 8 anos, em comparação com os filhos de mães não suplementadas.

A revisão de Farebrother et al.⁴⁸ (2018) avaliou os efeitos da fortificação ou suplementação de iodo no crescimento pré (medido pelo peso ao nascimento) e pós-natal. Incluiu 8 estudos randomizados e não randomizados (1873 participantes) que compararam os efeitos da suplementação de iodo nas grávidas com placebo, sal não iodado ou nenhuma intervenção, no crescimento das crianças. A suplementação de iodo

em grávidas com deficiência grave de iodo aumentou o peso médio ao nascimento em 200g, mas a suplementação na deficiência leve e moderada não mostrou efeito no crescimento pré-natal. A qualidade destes estudos foi avaliada como muito baixa. Um ensaio relatou um aumento de 0,4cm no perímetro cefálico em regiões com deficiência severa, mas este efeito da suplementação não foi observado na deficiência leve a moderada. Contudo, a meta-análise não encontrou efeito do iodo sobre o peso ao nascimento nem perímetro cefálico. No crescimento pós-natal, medido durante a infância e adolescência, os estudos não mostraram efeito em nenhum dos grupos (deficiência severa, moderada ou leve). Estes também foram avaliados com qualidade baixa.

A revisão de Harding et al.³⁴ (2017) incluiu 14 ensaios clínicos controlados e aleatorizados ou quase aleatorizados de suplementação de iodo materno na preconcepção, gravidez ou pós-parto. Os resultados considerados incluíram a função tireoideia materna e infantil, mortalidade perinatal, parto prematuro, peso ao nascimento e intolerância digestiva materna. Foram considerados relevantes 11 estudos conduzidos entre 1966 e 2011, com 18845 participantes. A maioria dos estudos usou doses diárias de iodo entre 75-300µg, mas quatro utilizaram uma dose única de 400-1600mg por via oral ou injetável. Em dois ensaios verificou-se uma menor frequência de anomalias congênitas (incluindo cretinismo) no grupo iodo. Em três estudos realizados em regiões com deficiência leve a moderada de iodo, a suplementação de iodo durante a gravidez foi associada a uma diminuição do risco de hipertireoidismo materno pós-parto, mas verificaram-se taxas aumentadas de intolerância gastrointestinal. Em dois ensaios, a suplementação de iodo foi associada a uma diminuição não significativa do risco de mortalidade perinatal, contudo, todas as mortes neonatais ocorreram num único ensaio realizado numa área com deficiência severa de iodo. Os resultados foram discordantes relativamente ao desenvolvimento cognitivo, mas com efeitos positivos do iodo no desenvolvimento mental em 2 ensaios em áreas com deficiência severa. Os riscos de hipotireoidismo materno e neonatal, abortamento espontâneo, baixo peso ao nascimento, parto pré-termo não diferiram entre os grupos suplementado e não suplementado.

A revisão de Zhou et al.⁴⁹ (2016) incluiu apenas RCT's que analisaram os efeitos da suplementação de iodo materna versus nenhuma suplementação ou placebo. A revisão teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da suplementação de iodo durante a gravidez ou no período pré-concepcional no desenvolvimento e crescimento das crianças. O resultado primário foi o desenvolvimento cognitivo da criança e os resultados secundários incluíram efeitos na gravidez e no nascimento, crescimento infantil, mortalidade infantil, *status* de iodo e função da tiroide materna e infantil. Relativamente à qualidade dos RCT's, estes não foram devidamente ocultados ou aleatorizados. Apenas dois ensaios clínicos quase aleatorizados, com 16500 e 3183 participantes, relataram

resultados sobre o desenvolvimento infantil, sendo que um demonstrou claramente que a suplementação materna de iodo em regiões com deficiência severa de iodo reduz substancialmente ou elimina o risco de cretinismo. Os estudos realizados em regiões com deficiência severa não mostraram diferenças na mortalidade infantil, nem nos parâmetros ao nascimento (peso, comprimento, perímetro cefálico...). Nos 6 RCT's restantes, conduzidos em regiões com deficiência leve a moderada de iodo, não foram avaliados o desenvolvimento infantil, crescimento nem efeitos na gravidez.

A revisão de Taylor et al.⁵⁰ (2014) analisou 7 RCT's e 8 estudos observacionais de suplementação de iodo em mulheres grávidas em regiões com deficiência leve a moderada de iodo. Os resultados considerados incluíram a função tiroideia materna e neonatal, volume da tiroide materna, bem como o neurodesenvolvimento e desempenho cognitivo infantil. Os RCT's com suplementação materna foram todos conduzidos na Europa, utilizaram doses orais de iodo entre 50 e 300 µg por dia e foram de qualidade baixa a moderada. Um RCT, com 131 participantes, e quatro estudos observacionais avaliaram os efeitos da suplementação materna de iodo no neurodesenvolvimento infantil entre os 6 e 18 meses. Nenhum encontrou diferenças nas escalas de desenvolvimento mental, embora não seja explícito que escalas foram usadas. Verificou-se melhor desempenho psicomotor e comportamental nos filhos de mães suplementadas. O quociente de desenvolvimento foi mais elevado no grupo que iniciou suplementação mais cedo na gravidez (4-6 semanas). Um estudo de coorte conduzido em Espanha associou a suplementação materna com uma dose $\geq 150\mu\text{g}/\text{dia}$ a menores índices de desenvolvimento psicomotor, em comparação com as mães suplementadas com $<100\mu\text{g}/\text{dia}$. Todos os estudos analisados apresentavam qualidade baixa a moderada.

Discussão

A deficiência de iodo é um problema de saúde pública a nível mundial sobejamente conhecido, que tem sido alvo de medidas para melhorar o estado nutricional de iodo das populações. As grávidas e lactantes são um grupo especialmente afetado pelo déficit de iodo, devido ao aumento das necessidades, como tem sido verificado em vários estudos através da baixa UIC. A OMS considera que a iodização universal do sal é a medida mais eficaz para tratar e prevenir a deficiência de iodo. Todavia, enquanto esta medida não abrange 90% das famílias, é recomendada a suplementação dos grupos mais vulneráveis - mulheres em idade reprodutiva, grávidas e crianças com menos de 2 anos. Em países

com programas eficazes de iodização do sal, embora as crianças em idade escolar apresentem níveis suficientes de iodo, alguns estudos indicam que grávidas e lactantes têm níveis inadequados.⁵¹⁻⁵³ Por isso, apesar desta recomendação, a suplementação dos grupos mais vulneráveis mesmo em regiões onde mais de 90% das famílias usam sal iodado deve ser equacionada, uma vez que este pode nem sempre ser uma fonte suficiente de iodo.

Na pesquisa realizada foram encontradas duas NOC's da American Thyroid Association⁴⁴ e Endocrine Society⁴⁵. A primeira recomenda a suplementação de iodo antes da concepção, durante a gravidez e lactação com 150µg por dia, e em regiões ou países onde o sal iodado e a suplementação diária de iodo não são acessíveis, a administração de uma dose anual de 400mg de óleo iodado. A segunda NOC recomenda a suplementação de iodo antes da concepção e durante a gravidez com 150-200µg por dia. Em Portugal, a recomendação da DGS¹³ é de suplementar com 150-200µg/dia mulheres em pré-concepção, grávidas ou a amamentar. A OMS⁷ recomenda a suplementação de grávidas e lactantes com 250µg de iodo por dia, dependendo da cobertura populacional do sal iodado.

Verificou-se que existem poucas NOC's relativamente a esta suplementação, mas nas NOC's atuais existe concordância em suplementar desde a pré-concepção até ao aleitamento materno exclusivo com doses entre 150-200µg por dia.

Da análise dos estudos, verifica-se que as consequências da deficiência severa de iodo no desenvolvimento neurocognitivo, como o cretinismo e bócio, estão bem esclarecidas. Os resultados mostraram, de forma consistente, efeitos positivos do iodo (por exemplo na eliminação do cretinismo ou no aumento do QI) em regiões com deficiência severa de iodo.^{34,49} Contudo, os estudos apresentaram resultados divergentes relativamente ao desenvolvimento neurocognitivo em áreas com deficiência leve a moderada. A revisão de Taylor et al⁵⁰ concluiu que a suplementação de iodo, na deficiência leve a moderada, tem efeitos benéficos com melhor desenvolvimento psicomotor e comportamental. Por outro lado, outras revisões e meta-análises não encontraram efeito no desenvolvimento cognitivo⁵⁰, motor, de linguagem ou comportamento.^{46,47}

Atualmente, a deficiência severa de iodo não é frequente na Europa, existindo ainda dúvidas sobre os efeitos adversos mais subtis no neurodesenvolvimento, dado o número reduzido de ensaios clínicos que avaliem os efeitos da suplementação da grávida no desenvolvimento cognitivo da descendência. O estudo Swedish Iodine in Pregnancy and Development in Children¹⁹ pode ajudar a esclarecer esta questão no futuro, uma vez que se propõe a analisar o desenvolvimento neuropsicológico das crianças até aos 14

anos, cujas mães foram suplementadas durante a gravidez, num país com provável deficiência leve de iodo.

Numa revisão sistemática, que analisou os diferentes tempos de iniciação da suplementação de iodo, os estudos incluídos apontaram para os benefícios da suplementação precoce.⁵⁰ As crianças cujas mães foram suplementadas na preconcepção ou no início da gravidez apresentaram melhores resultados nos testes de desenvolvimento cognitivo. Contudo, nenhum dos estudos foi desenhado como RCT.

Os estudos que analisaram a mortalidade perinatal e infantil não encontram diferenças entre os grupos suplementado e não suplementado.^{34,46,49} Todos foram considerados de qualidade baixa.

Em relação ao crescimento neonatal, uma revisão apontou haver efeito positivo do iodo no peso e no perímetro cefálico.⁴⁸ Estes estudos não eram RCT's e apresentavam qualidade muito baixa. Contudo, outras revisões não encontraram qualquer efeito.^{34,46}

Os estudos analisados não mostraram efeitos da suplementação de iodo na gravidez ou complicações maternas (abortamento, parto pré-termo, diabetes gestacional, etc).^{34,46} Apenas um estudo, com baixa qualidade, sugere haver diminuição do risco de hipertiroidismo no pós-parto.³⁴ Todavia, estes resultados devem ser analisados com cautela porque o resultado "abortamento espontâneo" só foi incluído em 3 RCT's.

As inconsistências nas evidências e a falta de efeitos positivos relativamente ao papel da suplementação de iodo na deficiência leve a moderada podem ser explicadas pelo estado nutricional de iodo materno antes da gravidez, pelas diferenças nas doses e formas de suplementação, pelos diferentes momentos do início da suplementação e o tipo de testes cognitivos usados nos diversos estudos.⁴⁷

As reservas de iodo maternas antes da gravidez podem permitir que a tiroide se adapte à baixa ingestão de iodo durante a gravidez e mantenha a função normal.⁵⁴ O que pode justificar os resultados/ efeitos nulos encontrados em estudos realizados em países com iodização do sal, pela otimização das reservas de iodo antes da gravidez.

O conteúdo de iodo nos alimentos e na água é altamente variável, o que pode influenciar o estado basal de iodo da grávida e influenciar a definição de grupos por grau de deficiência, sendo necessário monitorizar os níveis de iodo e a sua ingestão.

Por outro lado, o aumento abrupto da ingestão de iodo, em mulheres com ingestão habitualmente baixa, pode estar associado a resultados negativos como foi observado na coorte norueguesa previamente referida.^{55,56}

As principais formas de suplementação foram com óleo iodado, injetável, ou comprimidos de iodeto de potássio. Nesta diferença temos que a suplementação de iodo na forma injetável, em dose única, permite um maior controlo das tomas, em relação ao iodeto de potássio por via oral, que tem frequência de ingestão diária. Alguns estudos

suplementaram com iodo em multivitamínicos/minerais, o que torna difícil isolar o seu efeito do dos outros componentes e pode induzir confundimento. As doses utilizadas nos ensaios clínicos no grupo suplementado com iodeto potássio variaram entre 150 e 300µg/dia. Na suplementação de iodo sob a forma de óleo iodado, foi administrada uma dose única entre 95 e 1600mg de iodo, sendo a maioria de 400 e 950mg.

Relativamente ao grupo controlo, alguns estudos usaram um grupo controlo suplementado (com multivitamínicos/ minerais, sal iodado ou doses mais baixas de iodo) em vez de um placebo, o que também dificulta a identificação do efeito de um só nutriente. Nomeadamente, os estudos espanhol e norueguês que indicaram efeitos negativos.⁴⁷

Os métodos de avaliação do neurodesenvolvimento utilizados constituem outro aspeto importante, pois existem muitos desafios metodológicos ao medir a cognição infantil usando testes de avaliação psicológica. O desempenho cognitivo de bebés e crianças é afetado pelo seu humor, motivação e quantidade de sono. Fatores ambientais, incluindo a pessoa que conduz os testes, quem está presente durante os mesmos e onde estes são realizados, também podem influenciar o desempenho da criança. Além disso, a maioria dos testes cognitivos foram elaborados em países desenvolvidos, baseados nas suas características culturais, e, por isso, podem não ser reproduzíveis em crianças de outros países. Na maioria dos estudos usaram testes de desenvolvimento global (por exemplo, a Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley) para determinar a capacidade cognitiva geral das crianças. No entanto, estes métodos abrangentes podem detetar apenas efeitos nutricionais altamente significativos.⁵⁷ Funções cognitivas específicas (por exemplo, atenção e memória) são reguladas por mecanismos neuronais distintos, que poderão ser afetados por diferentes alterações nutricionais.⁵⁸ Portanto, testes de avaliação cognitiva que analisam capacidades específicas podem ser mais sensíveis para detetar efeitos subtis de intervenções nutricionais na cognição. Além disso, os testes de desenvolvimento global, se conduzidos na infância, podem ter baixa capacidade preditiva para inteligência e comportamento infantil.^{59,60} De facto, na coorte espanhola, o efeito negativo no desenvolvimento motor ao 1 ano com doses $\geq 150\mu\text{g}/\text{dia}$ ^{61,62} não foi confirmado aos 4-5 anos.⁶³ Embora os testes cognitivos possam ter maior validade em idades mais avançadas, também existem mais fatores de confundimento.⁶⁴

Vários fatores afetam o metabolismo do iodo e a função tiroideia, podendo exacerbar a deficiência de iodo. Deficiências nutricionais, incluindo de ferro e selénio, podem levar à diminuição da produção das hormonas tiroideias, dado que as enzimas envolvidas na síntese e no metabolismo dependem desses nutrientes.⁶⁵ Compostos encontrados naturalmente em alguns alimentos, como na mandioca, sorgo, soja e milho-painço, e poluentes nos alimentos e na água, como o perclorato e os nitratos, também

podem afetar negativamente o metabolismo do iodo e a função da tireoide.⁶⁶ Conhecidas como bociogénicos, estas substâncias podem competir com o iodo para ser absorvido pela tireoide. Bebés e crianças parecem ser particularmente vulneráveis aos efeitos dos bociogénicos e os efeitos geralmente são vistos quando há deficiência de iodo prévia.³⁴ Um estudo sugere que um tipo de PCB (policlorobifenilos) tem impacto negativo no neurodesenvolvimento, podendo mitigar o efeito benéfico da suplementação de iodo em zonas com deficiência leve.⁶⁷

Em relação aos critérios de inclusão, apesar de só terem sido incluídos artigos a partir do ano 2000 neste trabalho, as revisões sistemáticas e meta-análises analisadas incluíram estudos realizados a partir da década de 60.

A qualidade da grande maioria dos ensaios clínicos e outros estudos incluídos nas revisões sistemáticas e meta-análises foi considerada muito baixa ou baixa, embora em alguns tenha sido considerada moderada. Os fatores foram vários, como a falta de informação sobre a ocultação, alocação, metodologia de aleatorização dos participantes, os métodos para geração de sequência e ocultação de alocação, ou foi considerado haver alto risco de viés de seleção.

Por outro lado, a heterogeneidade dos estudos nas meta-análises foi quase sempre baixa. Isto significa que os estudos eram comparáveis, o que aumenta o poder estatístico das meta-análises, constituindo um fator a favor da validade das conclusões.

Apesar de não ser um objetivo desta dissertação abordar a segurança, este é um assunto que não deve ser subvalorizado. Embora a suplementação de iodo seja geralmente considerada uma intervenção segura para mulheres grávidas, a ingestão excessiva deste nutriente pode ter riscos, como já foi abordado. Por isso, a suplementação de todas as grávidas, por rotina, pode não ser isenta de riscos. Como foi observado nas coortes espanhola^{61,62} e norueguesa^{55,56} referidas anteriormente. Estas evidências, principalmente de estudos observacionais, são consideradas de fraca qualidade e os efeitos negativos não foram confirmados em nenhum RCT. Noutro estudo verificou-se aumento do risco de intolerância digestiva em grávidas com deficiência leve a moderada.⁶⁸ A qualidade desta evidência foi considerada muito baixa.

Na verdade, poucos ensaios clínicos investigaram os efeitos adversos da suplementação de iodo durante a gravidez, permanecendo a incerteza se a dose recomendada de suplementação de iodo é segura para grávidas que vivem em áreas com iodo suficiente.

A ideia de que os suplementos de iodo na dose recomendada (150–200µg/dia) são seguros poderá decorrer do facto de que essas doses estão muito abaixo do UL de 600–1100µg⁴⁹, mas faltam estudos que o comprovem.

Há um intenso debate sobre se os ensaios com grupo controle/ placebo são éticos, devido à existência de recomendações de suplementação com iodo desde a concepção até a lactação.⁶⁹ Assim, a presença de um grupo de grávidas não suplementadas constitui uma limitação importante nos estudos de intervenção com iodo, dado o conhecimento atual sobre os efeitos potencialmente graves da deficiência de iodo no feto.⁵⁰

Conclusão

Atualmente existem poucos estudos de boa qualidade que avaliem os efeitos da suplementação de iodo durante a gravidez no desenvolvimento neurocognitivo da criança, na gravidez e no feto, principalmente em regiões com deficiência leve a moderada.

Devido ao número reduzido de ensaios clínicos incluídos nas meta-análises, os resultados da suplementação de iodo no neurodesenvolvimento da criança devem ser interpretados com precaução. Além disso, verificaram-se algumas limitações na validade interna e comparabilidade dos estudos e, portanto, nas conclusões retiradas.

Relativamente aos efeitos maternos e infantis, não foram encontrados efeitos importantes, mas os dados eram limitados e os estudos de baixa qualidade.

Considerando a importância potencial das reservas de iodo, estudos futuros devem incluir medidas para avaliar a ingestão de iodo antes da gravidez. Além disso, os ensaios clínicos podem ser melhorados com o uso de testes que meçam competências cognitivas globais e específicas. A escolha do teste cognitivo específico deve ser baseada nos mecanismos neuronais que se espera serem alterados pelo iodo. Para determinar a função cognitiva na infância e adolescência, estudos futuros devem considerar vincular e analisar o desempenho escolar.

Em suma, não há evidências de boa qualidade suficientes para apoiar as recomendações atuais de suplementação de iodo durante a gravidez, em áreas com deficiência leve a moderada. São necessários RCT's bem desenhados e de boa qualidade que esclareçam os potenciais benefícios para o doente (*patient oriented evidence that matter*) e avaliem a segurança desta suplementação.

Apêndice

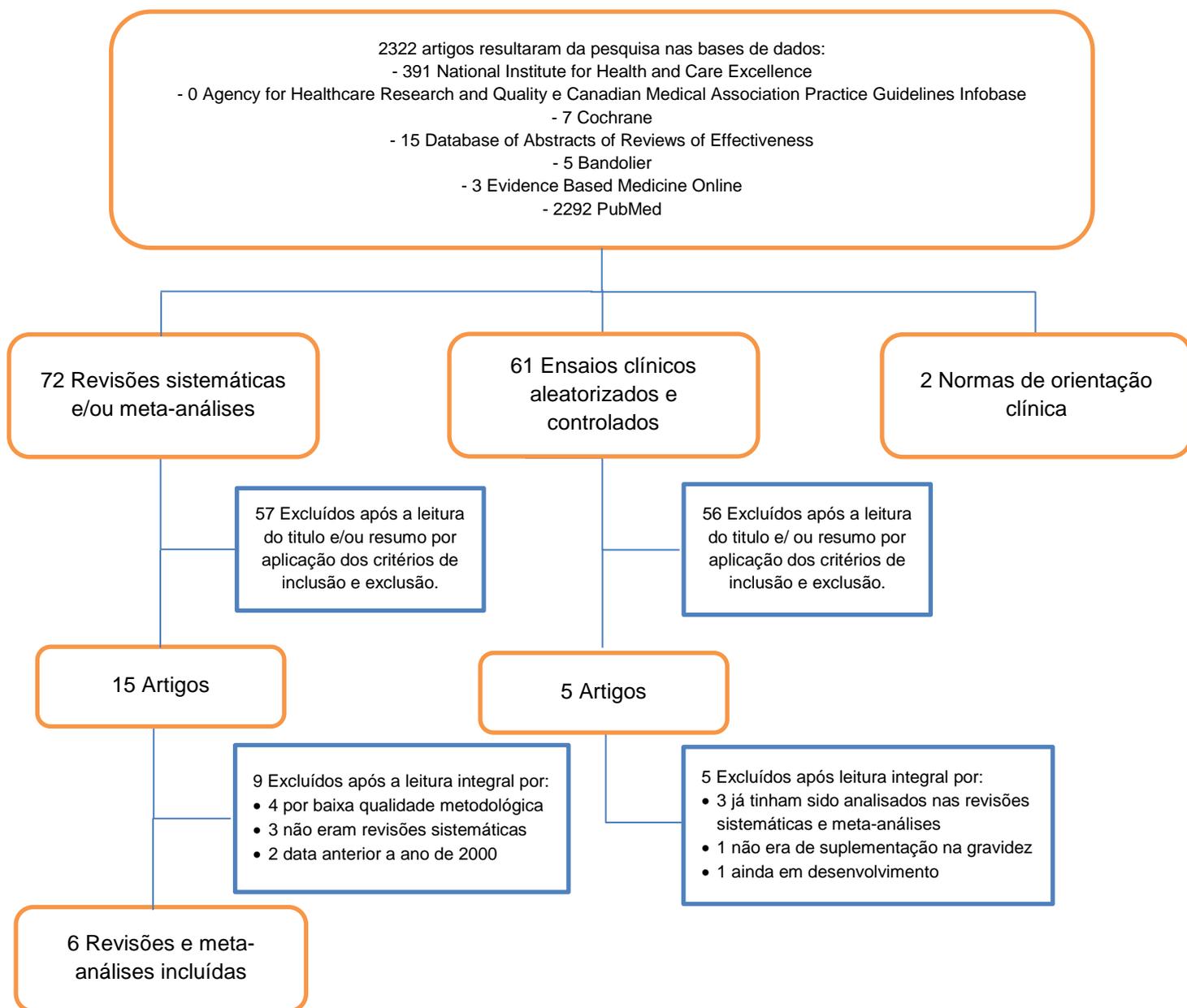


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

Quadro I – Perturbações por defice de iodo⁷

| Grupo populacional | Consequências do défice de iodo |
|-------------------------|--|
| Todas as idades | - Bócio - Hipotiroidismo - Suscetibilidade aumentada à radiação nuclear |
| Feto | - Abortamento espontâneo - Nado-morto - Anomalias congénitas - Mortalidade perinatal |
| Recém-nascidos | - Cretinismo endémico - Mortalidade infantil |
| Crianças e adolescentes | - Alterações da função cognitiva - Atraso do desenvolvimento psicomotor - Hipertiroidismo induzido pelo iodo |
| Adultos | - Alterações da função cognitiva - Hipertiroidismo induzido pelo iodo |

Quadro II – Ingestão diária de iodo recomendada pelo IOM²²

| Faixa etária | RDA (µg) | EAR (µg) |
|--------------|------------------|------------------|
| 0-6 meses | 110 ^a | 110 ^a |
| 7-12 meses | 130 ^a | 130 ^a |
| 1-8 anos | 90 | 65 |
| 9-13 anos | 120 | 73 |
| ≥ 14 anos | 150 | 95 |
| Grávidas | 220 | 160 |
| Lactantes | 290 | 209 |

^a Adequate Intake

IOM - Institute of Medicine

RDA - *Recommended Dietary Allowance*

EAR - *Estimated Average Requirement*

Quadro III – Ingestão diária de iodo recomendada pela OMS, UNICEF e ICCIDD⁷

| Faixa etária | RNI (µg) |
|----------------------|-----------------|
| 0-59 meses | 90 |
| 6-12 anos | 120 |
| ≥ 12 anos | 150 |
| Grávidas e lactantes | 250 |

OMS – Organização Mundial de Saúde

UNICEF - United Nations Children's Fund

ICCIDD - International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders

RNI - *Recommended Nutrient Intake*

Quadro IV – Critérios para avaliação do estado nutricional relativamente ao iodo baseados na mediana da concentração de iodo urinário em mulheres grávidas^{7 a}

| Mediana da concentração de iodo urinário (µg/L) | Ingestão de iodo |
|--|-------------------------|
| <150 | Insuficiente |
| 150-249 | Adequada |
| 250-499 | Acima do recomendado |
| ≥500 | Excessiva ^b |

^a Para mulheres lactantes e crianças com idade inferior a 2 anos a concentração de iodo na urina de 100 µg/L pode ser utilizada para identificar uma adequada ingestão de iodo. No entanto, as restantes categorias para a ingestão de iodo não estão definidas. Apesar das mulheres lactantes apresentarem as mesmas necessidades das mulheres grávidas, a concentração de iodo na urina é inferior porque o iodo é libertado pelo leite materno.

^b O termo “excessiva” significa uma quantidade de iodo excessiva comparativamente à necessária para prevenir e controlar a deficiência de iodo.

Quadro V – Ingestão diária máxima tolerável de iodo (µg)

| Faixa etária | EC/SCF, 2002 ⁷⁰ | IOM, 2001 ²² |
|----------------------|----------------------------|-------------------------|
| 0-12 meses | Não estabelecido | Não estabelecido |
| 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 |
| ≥18 anos | 600 | 1100 |
| Grávidas e lactantes | 600 | 1100 |

EC/ SCF - European Commission/ Scientific Committee on Food
IOM - Institute of Medicine

Quadro VI – Doses recomendadas para a suplementação de iodo⁷

| Grupo populacional | Dose diária de suplemento de iodo (µg) | Dose anual de suplemento de óleo iodado (mg) |
|--|--|--|
| Grávidas e lactantes | 250 | 400 |
| Mulheres em idade reprodutiva (15-49 anos) | 150 | 400 |
| Crianças <2 anos ^{a, b} | 90 | 200 |

^a Para crianças dos 0 a 6 meses de idade, a suplementação de iodo deve ser dada através do leite materno. Isso implica que a criança é amamentada exclusivamente e que a mãe lactante recebe suplementação de iodo.

^b Estes suplementos de iodo são para as situações em que os alimentos fortificados com iodo não estão disponíveis, sendo necessária a suplementação de iodo para crianças dos 7 a 24 meses de idade.

Tabela I – Resumo das Normas de Orientação Clínica

| Norma de orientação clínica | Recomendações | País | Nível de evidência e força de recomendação |
|--|---|---------------------------|--|
| American Thyroid Association ⁴⁴ | Suplementação de iodo durante a gravidez e lactação com 150µg por dia, idealmente 3 meses antes da concepção. | Estados Unidos da América | Evidência de qualidade moderada e força de recomendação forte ^a |
| | Em regiões ou países onde o sal iodado e a suplementação diária de iodo não são acessíveis, deve ser administrada uma dose anual de 400mg de óleo iodado a grávidas e mulheres em idade fértil. | | Evidência de qualidade moderada e força de recomendação fraca ^a |
| Endocrine Society ⁴⁵ | Suplementação de iodo antes da concepção e durante gravidez com 150-200µg por dia. | Estados Unidos da América | 2 ++ ^b B, <i>fair</i> ^c |

^a Atribuídos segundo o American College of Physicians Grading System.

^b Atribuídos segundo o Sistema GRADE, em que “2” significa força de recomendação fraca e “++” significa nível evidência de baixa qualidade.

^c Atribuídos segundo o Sistema USPSTF, em que a força da recomendação pode ser classificada em A, B, C, D ou I (insuficiente) e o nível de evidência em bom, *fair* ou fraco

Tabela II – Resumo das Revisões Sistemáticas e Meta-análises

| Artigo | País | Outcomes | Número de estudos (total/ relevantes) | Número de participantes | Principais conclusões |
|--|-------------|--|---------------------------------------|-------------------------|---|
| Nazeri P <i>et al</i> , 2021 ⁴⁶ | Irão | Primários: Crescimento infantil e desenvolvimento neurocognitivo. Secundários: <i>Status</i> de iodo, diferentes parâmetros da tiroide e complicações maternas ou neonatais | 14/5 | 1339 | Não foram encontradas diferenças no peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento, nem relativamente ao desenvolvimento cognitivo, motor e da linguagem durante os primeiros 2 anos de vida, entre os grupos suplementado com iodo e controlo. Também não encontraram diferenças nas complicações maternas ou neonatais. |
| Dineva M <i>et al</i> , 2020 ⁴⁷ | Reino Unido | Função tiroideia materna e infantil e neurodesenvolvimento infantil | 37/ 14 | 171371 | A meta-análise não mostrou nenhum efeito nos <i>scores</i> cognitivos, de linguagem ou motores das crianças. Sem diferenças no desenvolvimento de patologia tiroideia no pós-parto. |

| | | | | | |
|--|---|--|-------------|-------------|--|
| <p>Farebrother J <i>et al</i>, 2018⁴⁸</p> | <p>Multicêntrico com publicação nos EUA</p> | <p>Primário: Efeitos da suplementação de iodo nas grávidas, no crescimento pré e pós-natal das crianças. Secundário: ganho de peso na gravidez; resultados substitutos do crescimento somático [por exemplo IGF- 1, proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP) -3, hormona de crescimento]; maturação óssea pós-natal; e desnutrição (por exemplo, kwashiorkor, marasmo), em bebés, crianças ou adolescentes.</p> | <p>18/8</p> | <p>1873</p> | <p>A suplementação de iodo em grávidas com deficiência grave de iodo aumentou o peso médio ao nascimento em 200g e o perímetro cefálico em 0,4cm. No crescimento pós-natal, medido durante a infância e adolescência, os estudo não encontraram efeitos.</p> |
|--|---|--|-------------|-------------|--|

| | | | | | |
|---|------------------|--|---------------|--------------|--|
| <p>Harding KB <i>et al</i>, 2017³⁴</p> | <p>Suíça</p> | <p>Primários: Maternos (hipotiroidismo, parto pré-termo e efeitos adversos) Criança (mortalidade perinatal, baixo peso ao nascimento, hipotiroidismo, efeitos adversos) Secundários: Maternos e da criança, incluído o desenvolvimento mental ou motor</p> | <p>14/ 11</p> | <p>18845</p> | <p>A suplementação de iodo durante a gravidez foi associada a menos anomalias congénitas e menor risco de hipertiroidismo materno pós-parto. Os resultados foram discordantes em relação ao desenvolvimento cognitivo. A suplementação de iodo aumentou o risco de intolerância digestiva. Não foram encontradas diferenças significativas relativamente ao risco de hipotiroidismo materno e neonatal, abortamento espontâneo, mortalidade perinatal, baixo peso ao nascimento e parto pré-termo.</p> |
| <p>Zhou SJ <i>et al</i>, 2016⁴⁹</p> | <p>Austrália</p> | <p>Primário: Desenvolvimento cognitivo da criança. Secundário: Efeitos na gravidez e no nascimento, crescimento infantil, mortalidade infantil, estado de iodo e função da tiroide</p> | <p>8/ 2</p> | <p>19683</p> | <p>A suplementação materna de iodo em regiões com deficiência severa de iodo reduz substancialmente ou elimina o risco de cretinismo. Sem diferenças na mortalidade infantil.</p> |

| | | | | | |
|--|--------------------|---|--------------|--|---|
| <p>Taylor PN <i>et al</i>, 2014⁵⁰</p> | <p>Reino Unido</p> | <p>A função tiroideia materna e neonatal, volume da tiroide materna, o neurodesenvolvimento e desempenho cognitivo infantil</p> | <p>17/ 5</p> | <p>131 (os estudos observacionais não tinham informação)</p> | <p>Verificou-se melhor <i>desempenho psicomotor e comportamental</i> nos filhos de mães suplementadas. O <i>quociente de desenvolvimento</i> foi mais elevado no grupo que iniciou suplementação mais cedo na gravidez. Não foram encontradas diferenças nos <i>testes de desenvolvimento mental</i>.</p> |
|--|--------------------|---|--------------|--|---|

Bibliografia

1. Teixeira D, Calhau C, Pestana D, Vicente L, Graça P. Iodo-Importância para a saúde e o papel da alimentação. Lisboa: Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável, Direção-Geral da Saúde; 2014.
2. Santana Lopes M, Jácome De Castro J, Marcelino M, Oliveira MJ, Carrilho F, Limbert E. Iodo e Tiróide: O que o clínico deve saber. *Acta Med Port.* 2012;25(3):174–8.
3. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet.* 2008;372(9645):1251–62.
4. Jacob M, Brito N. Suplementação de iodo na gravidez: qual a importância? *Rev Port Saúde Pública.* 2015;33(1):107–19.
5. WHO, UNICEF, ICCIDD. Progress towards elimination of iodine deficiency disorders. Geneva; 1999.
6. Andersson M, De Benoist B, Delange F. Iodine Deficiency in Europe: A continuing public health problem. World Health Organization; 2007.
7. World Health Organisation. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers. Geneva: WHO. 2007.
8. Pharoah POD, Buttfeld IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet.* 1971;297(7694):308–10.
9. Thilly CH, Delange F, Lagasse R, Bourdoux P, Ramioul L, Berquist H, et al. Fetal Hypothyroidism and Maternal Thyroid Status in Severe Endemic Goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;47(2):354–60.
10. Pretell E, Torres T, Zenteno V, Cornejo M. Prophylaxis of endemic goiter with iodized oil in rural Peru. *Adv Exp Med Biol.* 1972;30:249–65.
11. Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Galetti V, Stinca S, Mackenzie I, et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):853–63.
12. Associação Portuguesa de Nutrição. Alimentação nos primeiros 1000 dias: um presente para o futuro. Vol. 53. 2019.
13. Direção-Geral da Saúde. Aporte de iodo em mulheres na pré-conceção, gravidez e amamentação [Internet]. Lisboa; 2013 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0112013-de-26082013-png.aspx>
14. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Álvarez-Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque J, et al. Iodine Intake and Maternal Thyroid Function During Pregnancy. *Epidemiology.* 2010;21(1):62–9.
15. Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, et al. Iodine intake in Portuguese pregnant women: Results of a countrywide study. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(4):631–5.
16. Limbert E, Prazeres S, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, Abreu FS, et al. Aporte do iodo

- nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab.* 2012;7(2):2–7.
17. Costeira MJ, Oliveira P, Ares S, de Escobar GM, Palha JA. Iodine Status of Pregnant Women and Their Progeny in the Minho Region of Portugal. *Thyroid.* 2009;19(2):157–63.
 18. Costeira MJ, Oliveira P, Ares S, Roque S, de Escobar GM, Palha JA. Parameters of Thyroid Function Throughout and After Pregnancy in an Iodine-Deficient Population. *Thyroid.* 2010;20(9):995–1001.
 19. Manousou S, Johansson B, Chmielewska A, Eriksson J, Gutefeldt K, Tornhage CJ, et al. Role of iodine-containing multivitamins during pregnancy for children’s brain function: Protocol of an ongoing randomised controlled trial: The SWIDDICH study. *BMJ Open.* 2018;8(4):1–10.
 20. Nazareth M, Rêgo C, Lopes C, Pinto E. Recomendações Nutricionais em Idade Pediátrica: O Estado da Arte. *Acta Port Nutr.* 2016;(7):18–33.
 21. Román-Viñas B, Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Ngo J, García-Álvarez A, Wijnhoven TMA, et al. Overview of methods used to evaluate the adequacy of nutrient intakes for individuals and populations. *Br J Nutr.* 2009;101(SUPPL. 2):S6–11.
 22. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Iodine - Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc . In Washington (DC): National Academies Press; 2001.
 23. Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr.* 2007;10(12 A):1542–6.
 24. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009;30(4):376–408.
 25. Iodine - Health Professional Fact Sheet [Internet]. [cited 2020 Nov 16]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iodine-HealthProfessional/>
 26. Zimmermann MB. Assessing iodine status and monitoring progress of iodized salt programs. *J Nutr.* 2004;134(7):1673–7.
 27. Williams GR. Neurodevelopmental and Neurophysiological Actions of Thyroid Hormone. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(6):784–94.
 28. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J.* 2001;77(906):217–20.
 29. Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid.* 2000;10(10):871–87.
 30. Morreale de Escobar G, Jesús Obregón M, Escobar del Rey F. Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia? 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3975–87.
 31. Hollowell JG, Hannon WH. Teratogen update: Iodine deficiency, a community teratogen. *Teratology.* 1997 Jun;55(6):389–405.
 32. Dremier S, Coppée F, Delange F, Vassart G, Dumont JE, Van Sande J. Clinical review 84: Thyroid autonomy: mechanism and clinical effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Dec

- 1;81(12):4187–93.
33. Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R, et al. Iodine-induced hyperthyroidism: Occurrence and epidemiology. *Thyroid*. 1998;8(1):83–100.
 34. Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, Yap CMY, Payne BA, Ota E, et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(3).
 35. Wolff J. Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide. *Am J Med*. 1969;47(1):101–24.
 36. Delange F. Administration of iodized oil during pregnancy: A summary of the published evidence. *Bull World Health Organ*. 1996;74(1):101–8.
 37. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr*. 2012 Oct;161(4):760–2.
 38. Crawford BA, Cowell CT, Emdar PJ, Learoyd DL, Chua EL, Sinn J, et al. Iodine toxicity from soy milk and seaweed ingestion is associated with serious thyroid dysfunction. *Med J Aust*. 2010;193(7):413–5.
 39. 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. In: *Public Health Nutrition*. Cambridge University Press; 2007. p. 1606–11.
 40. Wolff J. Physiology and pharmacology of iodized oil in goiter prophylaxis. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(1):20–36.
 41. Simescu M, Varcui M, Nicolaescu E, Gnat D, Podoba J, Mihaescu M, et al. Iodized oil as a complement to iodized salt in schoolchildren in endemic goiter in Romania. *Horm Res*. 2002;58(2):78–82.
 42. Phillips DIW. Iodine, milk, and the elimination of endemic goitre in Britain: The story of an accidental public health triumph. *J Epidemiol Community Health*. 1997;51(4):391–3.
 43. Braga R, Melo M. Como fazer uma revisão baseada na evidência. *Rev Port Clínica Geral*. 2009;25(6):660–6.
 44. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315–89.
 45. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2543–65.
 46. Nazeri P, Shariat M, Azizi F. Effects of iodine supplementation during pregnancy on pregnant women and their offspring: a systematic review and meta-analysis of trials over the past 3 decades. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(1):91–106.
 47. Dineva M, Fishpool H, Rayman MP, Mendis J, Bath SC. Systematic review and meta-analysis of the effects of iodine supplementation on thyroid function and child neurodevelopment

- in mildly-to-moderately iodine-deficient pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(2):389–412.
48. Farebrother J, Naude CE, Nicol L, Sang Z, Yang Z, Jooste PL, et al. Effects of iodized salt and iodine supplements on prenatal and postnatal growth: A systematic review. *Adv Nutr.* 2018;9(3):219–37.
 49. 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. *World Rev Nutr Diet.* 2016;114(2):76–7.
 50. Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(1).
 51. Delshad H, Touhidi M, Abdollahi Z, Hedayati M, Salehi F, Azizi F. Inadequate iodine nutrition of pregnant women in an area of iodine sufficiency. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(7):755–62.
 52. Zhang H, Lv S, Mu Z, Li W, Zhang X, Wang Y, et al. Iodised salt contribution to iodine nutrition status of pregnant and lactating women. *Br J Nutr.* 2015;114(1):126–33.
 53. Andersson M, Aeberli I, Wüst N, Piacenza AM, Bucher T, Henschen I, et al. The Swiss iodized salt program provides adequate iodine for school children and pregnant women, but weaning infants not receiving iodine-containing complementary foods as well as their mothers are iodine deficient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5217–24.
 54. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: Importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):133–52.
 55. Abel MH, Caspersen IH, Meltzer HM, Haugen M, Brandlistuen RE, Aase H, et al. Suboptimal maternal iodine intake is associated with impaired child neurodevelopment at 3 years of age in the Norwegian mother and child cohort study. *J Nutr.* 2017;147(7):1314–24.
 56. Abel MH, Ystrom E, Caspersen IH, Meltzer HM, Aase H, Torheim LE, et al. Maternal iodine intake and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from a large prospective cohort study. *Nutrients.* 2017;9(11).
 57. Isaacs E, Oates J. Nutrition and cognition: Assessing cognitive abilities in children and young people. *Eur J Nutr.* 2008;47(SUPPL.3):4–24.
 58. Wainwright PE, Colombo J. Nutrition and the development of cognitive functions: Interpretation of behavioral studies in animals and human infants. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(5):961–70.
 59. Gould JF, Hunt E, Roberts RM, Louise J, Collins CT, Makrides M. Can the Bayley Scales of Infant Development at 18 months predict child behaviour at 7 years? *J Paediatr Child Health.* 2019;55(1):74–81.
 60. Peyre H, Charkaluk ML, Forhan A, Heude B, Ramus F. Do developmental milestones at 4, 8, 12 and 24 months predict IQ at 5–6 years old? Results of the EDEN mother–child cohort. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(2):272–9.
 61. Murcia M, Rebagliato M, Iñiguez C, Lopez-Espinosa MJ, Estarlich M, Plaza B, et al. Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age.

- Am J Epidemiol. 2011;173(7):804–12.
62. Rebagliato M, Murcia M, Álvarez-Pedrerol M, Espada M, Fernández-Somoano A, Lertxundi N, et al. Iodine supplementation during pregnancy and infant neuropsychological development. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):944–53.
 63. Murcia M, Espada M, Julvez J, Llop S, Lopez-Espinosa MJ, Vioque J, et al. Iodine intake from supplements and diet during pregnancy and child cognitive and motor development: The INMA Mother and Child Cohort Study. *J Epidemiol Community Health.* 2018;72(3):216–22.
 64. Slater A. Individual Differences in Infancy and Later IQ. *J Child Psychol Psychiatry.* 1995;36(1):69–112.
 65. Zimmermann MB, Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: Biochemistry and relevance to public health. *Thyroid.* 2002;12(10):867–78.
 66. Rohner F, Zimmermann M, Jooste P, Pandav C, Caldwell K, Raghavan R, et al. Biomarkers of nutrition for development-iodine review. *J Nutr.* 2014;144(8):1322S.
 67. Brucker-Davis F, Ganier-Chauliac F, Gal J, Panaïa-Ferrari P, Pacini P, Fénelichel P, et al. Neurotoxicant exposure during pregnancy is a confounder for assessment of iodine supplementation on neurodevelopment outcome. *Neurotoxicol Teratol.* 2015;51:45–51.
 68. Brucker-Davis F, Panaïa-Ferrari P, Gal J, Fénelichel P, Hiéronimus S. Iodine Supplementation throughout Pregnancy Does Not Prevent the Drop in FT4 in the Second and Third Trimesters in Women with Normal Initial Thyroid Function. *Eur Thyroid J.* 2013;2(3):187.
 69. Stagnaro-Green A, Sullivan S, Pearce EN. Iodine Supplements During and After Pregnancy. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;309(13):1345–6.
 70. European Commission HaCPD-GSCoF. Scientific Committee on Food Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine. 2002.