



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Laboratório de Nutrição

Iodo na Gravidez: Impacto no

Desenvolvimento Neurocognitivo

Márcia Clara Andrade Pinto

Orientadora:

Professora Doutora Joana Sousa

Coorientador:

Doutor Rui de Marques Carvalho

JUNHO'2022

Resumo

Nas últimas décadas tem se dirigido muita atenção para o ambiente nutricional materno durante gravidez. Tornou-se fundamental garantir o aporte adequado de determinados nutrientes a fim de disponibilizar e garantir excelentes condições ao desenvolvimento fetal. Deste modo, a identificação de um déficit pré-concepcional tornou-se um momento crucial de atuação na medida em que, através da suplementação, é possível normalizar as concentrações séricas.

Um dos nutrientes de elevado destaque e relevância é o iodo. Trata-se de um elemento crucial à síntese das hormonas tiroideas com papel indispensável no neurodesenvolvimento fetal e que, por sua vez, está totalmente dependente da produção hormonal materna até às vinte semanas de gestação. Verifica-se assim uma grande vulnerabilidade ao desenvolvimento de sequelas a longo prazo, podendo tratar-se de baixo quociente de inteligência ou até de outros defeitos cognitivos significativos.

Irei focar a minha Tese Final de Mestrado no tema “Gravidez e Iodo” fazendo uma revisão narrativa de artigos publicados nos últimos dez anos. A pesquisa será baseada nas palavras-chave: (Pregnancy* AND Iodine/ deficiency) AND (Iodine/administration and dosage OR Dietary Supplements) AND (Child Development OR Cognition Disorders OR Neurodevelopmental Disorders) e terá como principal objetivo desenvolver uma revisão narrativa do estado da arte em relação aos níveis de iodo na gravidez.

Abstract

In the last few decades, there's been a lot of attention drawn to the maternal environment during pregnancy. It's considered a priority to ensure adequate intake of important nutrients in order to provide excellent conditions for fetal development. Therefore, the importance of identifying nutritional deficits before pregnancy has become a valuable moment for action, mostly through supplementation, to achieve appropriate serum concentrations.

One nutrient of great importance is iodine. It's an essential element required for the biosynthesis of thyroid hormones that take great part during fetal neurodevelopment which, in turn, is totally dependent of maternal production until twenty weeks of gestation. Thereby, its deficit is presented as a great propensity for development of long-term effects, that can range from a low intelligence quotient to other major cognitive deficits.

This thesis will address the topic "Pregnancy and Iodine" through a literature review over the past ten years. The keywords used were: *(Pregnancy* AND Iodine/ deficiency) AND (Iodine/administration and dosage OR Dietary Supplements) AND (Child Development OR Cognition Disorders OR Neurodevelopmental Disorders)*", and intend to address the state of art regarding pregnancy levels.

Abreviaturas

- CUI- Concentração Urinária de Iodo
CMIU- Concentração Média de Iodo na Urina
DI- Défice de Iodo
EFSA- *European Food Safety Authority*
ECA- Ensaio Clínico Aleatorizado
GLT- Globulina Ligadora de Tiroxina
hCG- Gonadotrofina Coriônica Humana
INMA- *Infancia y Medio Ambiente*
NGI- *Network* Global de Iodo
OMS- Organização Mundial de Saúde
QI- Quociente de Inteligência
T3- Triiodotironina
T4- Tiroxina
TSH- *Thyroid-Stimulating Hormone*
-

Índice

1. Introdução	1
2. Métodos	3
3. Revisão	4
3.1 Níveis do Iodo no Mundo e em Portugal	4
3.2 Papel Fisiológico do Iodo na Gravidez	5
3.3 Importância das Reservas Tiroideias Pré-Concepcionais	7
3.4 Fontes Alimentares de Iodo	8
3.5 Iodização do Sal	10
3.6 Suplementação de Iodo	13
3.7 Défice de Iodo, Suplementação Materna e Impacto Cognitivo Infantil	14
4. Conclusão	25
5. Referências Bibliográficas	27

1. Introdução

Desde a década de noventa que se tem verificado, junto da comunidade científica, um interesse crescente em relação à importância do iodo e possíveis consequências associadas ao seu défice. Trata-se de um oligoelemento essencial obtido através da alimentação e indispensável para o organismo humano, nomeadamente no que concerne à biossíntese de hormonas tiroideias. Estas, por sua vez, são responsáveis pela regulação do metabolismo celular e pelo crescimento e maturação de importantes órgãos do sistema nervoso central (Direção Geral da Saúde, 2013).

O período gestacional representa uma fase crítica em termos metabólicos, energéticos e nutricionais, decorrentes de uma série de alterações fisiológicas nos sistemas biológicos maternos (Jacob & Brito, 2015). Por este motivo, torna-se fundamental a condução de estudos que incidam no estabelecimento de uma relação entre ingestão adequada *versus* insuficiente de iodo e os possíveis impactos neurológicos desenvolvidos durante o período fetal, afetando posteriormente o desempenho na infância e na vida adulta.

As necessidades nutricionais inerentes à gravidez poderão intensificar défices previamente existentes que, apesar de assintomáticos, tem o potencial de comprometer a saúde materna e fetal. Um nutriente de importante destaque na gravidez é o iodo. A literatura evidencia que quando existe défice deste micronutriente, poderá determinar um espectro de manifestações motoras e cognitivas, cuja severidade será proporcional à gravidade do défice. Assim, é crucial assegurar o adequado estado nutricional materno de modo a proteger a própria saúde da mulher e, simultaneamente, otimizar o aporte necessário ao desenvolvimento neurocognitivo do feto. Caso essas condições não sejam garantidas, poderão implicar efeitos irreversíveis no desenvolvimento neuronal dos seus descendentes (Velasco et al., 2018).

Apesar dos profundos avanços verificados na desnutrição materna, este tema permanece negligenciado pelos sistemas de saúde de certas regiões do mundo. É impossível negar os benefícios relatados através da implementação da iodização

universal do sal, uma estratégia de baixo custo económico com principal objetivo de oferecer facilmente um aporte de iodo adequado à população geral. Esta medida permitiu a redução da prevalência de doenças secundárias ao défice grave de iodo, globalmente reconhecidas como perturbações associadas ao défice de iodo (DI) (World Health Organization, 2007). Prevalece os casos de défice ligeiro a moderado que atualmente estão predominantemente associados à gravidez. Tal poderá ser atribuído a diversos fatores, nomeadamente a amplificação das necessidades fisiológicas maternas e fetais, consumo de dietas de baixa qualidade nutricional ou cuidados de saúde primários inadequados ou de difícil acesso (Smyth & O’Herlihy, 2012).

Atualmente, a OMS (Organização Mundial de Saúde) recomenda a suplementação diária com 200 µg de iodo, para grávidas residentes em regiões de DI ligeiro a moderado e onde não há implementação de programas de iodização salina (World Health Organization et al., 2007). De momento, ainda não foi possível obter um consenso entre as diversas entidades científicas relativamente à prevenção e abordagem dos casos de défice identificados após o início da gestação. Mantém-se um contínuo debate em torno da necessidade de incrementar a ingestão de iodo para prevenir a ocorrência de danos neurológicos fetais possivelmente provocados pela carência nutricional materna.

2. Métodos

Este trabalho pretende fazer uma revisão da literatura atual acerca do DI materno e os potenciais efeitos nas capacidades cognitivas dos seus descendentes. Para tal, foi realizada uma pesquisa no motor de busca *PubMed* utilizando as seguintes palavras-chave: *(Pregnancy* AND Iodine/ deficiency) AND (Iodine/administration and dosage OR Dietary Supplements) AND (Child Development OR Cognition Disorders OR Neurodevelopmental Disorders)*. Foram incluídos artigos publicados nos últimos dez anos, redigidos em inglês, e analisados todas as modalidades de estudo a fim de incluir o máximo número de estudos possíveis. A pesquisa contabilizou um total de vinte e cinco artigos em revistas indexadas.

Neste contexto, este trabalho pretende fazer uma revisão da literatura atual acerca do DI materno e os potenciais efeitos nas capacidades neurocognitivas do feto e da criança, tendo como objetivos: (1) estabelecer uma relação entre a nutrição materna e o estado de iodo; (2) aferir acerca da segurança e eficácia da suplementação materna, incluindo diferentes estratégias de suplementação praticadas; (3) determinar o impacto do déficit materno na neurogênese fetal, nomeadamente no domínio cognitivo global e em funções neurológicas específicas; (4) e apontar limitações da evidência atual que condicionam os resultados e as recomendações atualmente praticadas.

3. Revisão

3.1 | Níveis do Iodo no Mundo e em Portugal

A OMS estima que 35% da população mundial se encontra em carência de iodo o que, para alguns países, configura um problema de saúde pública considerável. Para além disso, aproximadamente 13% da população mundial é afetada por distúrbios mentais e do desenvolvimento pertencentes ao diagnóstico de perturbações associadas ao DI que, por seu turno, seriam potencialmente evitáveis através da implementação em larga escala de medidas de correção e suplementação (World Health Organization, 2013).

A *Network Global de Iodo (NGI)* representa a entidade responsável pela recolha e análise de dados acerca do estado nutricional de iodo da população. Os dados reportam a concentração média de iodo na urina (CMIU), provenientes de inquéritos aplicados a cento e noventa e quatro estados-membros da OMS e outros países. Relativamente a Portugal, os níveis de iodo populacional foram obtidos a partir da aplicação de um questionário a crianças com idades entre seis e doze anos, servindo de amostra representativa da população. Considerou-se haver adequada ingestão alimentar de iodo quando os valores de CMIU se situavam entre 100 e 199 $\mu\text{g/L}$ (World Health Organization et al., 2007) e, após análise da CMIU referente à população portuguesa, concluiu-se haver aporte de iodo adequado (CMIU= 106 $\mu\text{g/L}$). Contudo, o mesmo não se verifica para as grávidas e lactantes. Neste subgrupo populacional, a OMS define suficiência de iodo para CMIU entre 150 e 249 $\mu\text{g/L}$, o equivalente à ingestão de 250 μg de iodo diariamente (World Health Organization et al., 2007). Em 2010 foram avaliados os níveis de iodo em mulheres grávidas portuguesas que identificou a presença de défice com CMIU equivalentes a 82,5 $\mu\text{g/L}$ (Limbert et al., 2010). Uma limitação na interpretação destes dados prende-se na estratégia utilizada para avaliar o DI materno (Eastman et al., 2019). Tal como realçado numa revisão efetuada por Zimmermann e Andersson, a corrente utilização das CMIU de crianças de idade escolar para categorizar o DI populacional e, simultaneamente, estimar o consumo diário de iodo, é considerada inapropriada para o estudo da situação nutricional da população feminina

(Zimmermann & Andersson, 2012). De maneira a concluir acerca do défice materno e estabelecer uma relação de causalidade aos danos neurológicos fetais, é indispensável a aplicação de métodos de medição capazes de fornecer informação legítima acerca dos níveis de iodo, especialmente no subgrupo populacional de grávidas.

A Direção Geral da Saúde (DGS), publicou em 2013 a norma de orientação relativamente ao aporte de iodo para mulheres grávidas e a amamentar. Está recomendada a toma de suplemento diário contendo iodeto de potássio na dose compreendida entre 150 a 200 µg/dia (Direção Geral da Saúde, 2013). A mesma norma engloba mulheres em idade fértil e que pretendem engravidar, no sentido de maximizar as reservas tiroideias de iodo previamente à gravidez. Este objetivo poderá igualmente ser atingido através do consumo de sal iodado ou pela ingestão de suplementos de iodo (Bath, 2019; Verhagen et al., 2020). Dados recentes, retirados de uma revisão sistemática realizada em 2021, comprovam o sucesso da repleção das reservas tiroideias nos *outcomes* fetais quando a reposição de iodo é iniciada previamente à conceção (Nazeri et al., 2021).

3.2 | Papel Fisiológico do Iodo na Gravidez

É indubitável a importância do iodo para o organismo humano. Trata-se de um constituinte essencial à produção de hormonas tiroideias, denominadas de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), ao nível da glândula tiroide. Este órgão, para além de desempenhar importantes funções endócrinas, constitui também o principal reservatório de iodo no organismo humano. Por este motivo, qualquer condição que altere a homeostasia de iodo poderá ser um fator desencadeante de patologia tiroideia (Jacob & Brito, 2015).

De forma sucinta, a produção tiroideia é primariamente regulada pela *Thyroid-Simulating Hormone* (TSH), também conhecida por tirotropina. Esta é secretada a nível hipofisário e a sua presença em circulação promove a incorporação de iodo nas células da glândula tiroideia e, simultaneamente, conduz à produção e secreção da hormona tiroideia T4 (Rodriguez-Diaz & Pearce, 2020). De facto, apenas a hormona T4 deriva exclusivamente da produção tiroideia, ao contrário da T3 obtida maioritariamente a

nível periférico através do fenómeno de deiodinização da T4. Estas hormonas encontram-se em circulação na forma livre ou ligadas à Globulina Ligadora de Tiroxina (GLT), uma glicoproteína com elevada afinidade para as hormonas tiroideias. Sabe-se também que somente a fração livre das hormonas é capaz de desempenhar funções biológicas (Zoeller & Rovet, 2004).

A gravidez é acompanhada por um conjunto de alterações metabólicas e endócrinas que afetam a produção tiroideia. Na primeira metade da gestação, a gonadotrofina coriónica humana (hCG) produzida a nível placentar é estruturalmente semelhante à TSH e, conseqüentemente, irá exercer o mesmo efeito nos recetores a nível da tiroide no sentido de promover a produção hormonal. Durante este período, a glândula tiroide fetal não apresenta capacidade funcional para a produção de hormonas tiroideias, estando totalmente dependente da produção materna. Esta relação verifica-se até, aproximadamente, às vinte semanas, quando atinge maturação suficiente para desempenhar a sua função endócrina. Não obstante, o nível de iodo em circulação mantém-se dependente da transferência materna (Velasco et al., 2018).

A obtenção do iodo é feita fundamentalmente através da ingestão de iodo, através do consumo de produtos alimentares contendo iodo na sua composição ou de suplementos comercializados. Após a ingestão, o iodo é rapidamente absorvido no estômago e duodeno, sendo depois transportado para a glândula tiroideia onde ficará armazenado até posterior recrutamento para a produção hormonal. Sabe-se que mais de 90% do iodo ingerido é eliminado através da urina, tornando a medição da concentração urinária de iodo (CUI) um excelente indicador da ingestão recente de iodo de base populacional (Direção Geral da Saúde, 2013). Nos estadios iniciais da gravidez é possível verificar o aumento da excreção renal que promove a concentração de iodo na urina. Tal fenómeno poderá induzir à falsa classificação de suficiência nutricional materna que será inadequada para o normal desenvolvimento fetal. Com o avançar da gestação é expectável o decréscimo progressivo dos valores de iodúrias, podendo então atingir parâmetros classificativos de défice.

Atualmente, estão bem estabelecidas as conseqüências do défice grave de iodo no período gestacional, particularmente o cretinismo. Este estado envolve a expressão de anomalias físicas, motoras e intelectuais provocadas por concentrações maternas de iodo muito inferiores à normalidade. A sua definição envolve a presença de três

parâmetros: (1) associação ao bócio endêmico e DI grave; (2) manifestações de déficit cognitivo e/ ou defeitos auditivos, linguísticos e motores, hipotireoidismo e atraso do crescimento; (3) ausência de cretinismo após correção do DI local (Skeaff, 2011). Não obstante, qualquer situação de déficit materno, quer ligeiro, moderado ou grave, tem o potencial de comprometer o desenvolvimento neurológico fetal e induzir perturbações que, apesar de subtis no período perinatal, poderão tornar-se evidentes na idade escolar e condicionar a vida adulta (Eastman et al., 2019).

3.3 | Importância das Reservas Tiroideias Pré-Concepcionais

As adaptações fisiológicas da gravidez implicam aumento da utilização de iodo pelos tecidos maternos e fetais e, simultaneamente, o aumento da excreção renal (Zimmermann, 2016). A população feminina, mesmo que residente numa região de aparente suficiência nutricional, pode desenvolver DI durante a gestação sobretudo devido à incapacidade de compensar as crescentes necessidades nutricionais (K. L. Hynes et al., 2013). Nesta fase, produção hormonal materna está fortemente limitada pelas reservas tiroideias de iodo que são fundamentalmente estabelecidas no período que antecede a conceção. Consequentemente, muitos autores consideram que o aumento do consumo de iodo através de variadas estratégias, como o consumo de sal iodado ou através de suplementos, terá maior contributo na prevenção dos danos neurológicos fetais quando iniciada previamente à conceção, mantida ao longo da gestação e incluindo o período de amamentação (Eastman et al., 2019).

A iodização do sal continua a ser uma estratégia fundamental para a manutenção da suficiência nutricional em muito países (Taylor et al., 2014). Ainda assim, a implementação desta estratégia não é feita de forma universal, cabendo às entidades governamentais de cada país ponderar as vantagens para a população geral com a introdução de tais medidas (Chittimoju & Pearce, 2019). Na verdade, vários estudos observacionais demonstraram que as mulheres que consomem sal iodado no período preconceção, apresentavam concentrações da hormona tiroideia T4 superiores às grávidas que não consumiam sal iodado ou que apenas iniciaram esse consumo durante a gravidez (Dineva, Fishpool, et al., 2020). Um estudo conduzido em Espanha, analisou

as iodúrias de mulheres que reportavam consumo de sal iodado no ano prévio à gravidez (Santiago et al., 2013) e verificou que estas apresentaram iodúrias superiores às mulheres suplementadas com 200 a 300 µg de iodo durante a gravidez. Semelhantemente, um estudo conduzido na Austrália demonstrou que a população feminina que iniciou a suplementação de iodo antes de iniciar a gravidez não apresentou diminuição significativa das respectivas iodúrias ao longo da gestação, comparativamente às grávidas que iniciaram após confirmação de gravidez (K. Hynes et al., 2019). Estes estudos parecem demonstrar que a suplementação de iodo pré-concepcional fornece concentrações de iodo suficientes e promove a repleção das reservas tiroideias de iodo, tornando-as capazes de responder às crescentes necessidades nutricionais (Nazeri et al., 2021).

3.4 | Fontes Alimentares de Iodo

O iodo é um oligoelemento essencial obtido através dos alimentos ingeridos ou de outras fontes não alimentares, como corantes alimentares, desinfetantes da pele contendo iodopovidona, contrastes utilizados nos exames de diagnóstico e ainda em certos medicamentos de uso corrente, como a amiodarona (Zimmermann, 2009). Porém, a dieta constitui a principal estratégia de obtenção de iodo para o desempenho das suas funções biológicas.

Os alimentos de origem marinha representam uma importante fonte alimentar de iodo, uma vez que as plantas e animais marinhos concentram este elemento a partir das águas marítimas, naturalmente ricas neste elemento. Por sua vez, os peixes irão refletir o teor de iodo das águas que nadam, apontando assim para o interesse no consumo de peixes de águas marinhas (Roseland et al., 2022). Um estudo particularmente relevante avaliou o efeito de uma dieta composta por alimentos com elevado teor de iodo e o potencial impacto na situação de iodo materna, como também de outro parâmetro relevante, o neurodesenvolvimento infantil avaliado aos onze meses de idade (M. W. Markhus et al., 2021). Este estudo foi desenvolvido em Bergen, uma cidade norueguesa, cuja população está classificada como tendo DI ligeiro a moderado, e onde não está implementada a iodização salina. Os autores utilizaram o

consumo de bacalhau fresco como parâmetro de intervenção dado a sua elevada concentração de iodo e acessibilidade ao consumo. A população de estudo era composta por grávidas com idade gestacional entre vinte e trinta e seis semanas, sendo posteriormente randomizadas em dois grupos de estudo. Ao grupo de intervenção foram dadas indicações para consumir duas refeições semanais com 200 g de bacalhau, valor categorizado como adequado para alcançar as recomendações de ingestão diária de iodo, durante dezasseis semanas. Por sua vez, o grupo de controlo mantinha os seus hábitos alimentares. Após conclusão do estudo, os autores verificaram que a dieta instituída demonstrou eficácia no aumento da CUI maternas, mantendo, contudo, valores inferiores aos níveis recomendados. Deste modo, foi comprovado a possibilidade de otimização dos valores de iodúria nas grávidas que se encontram com défice ligeiro a moderado, através do consumo regular de alimentos com elevado teor em iodo. Este facto é particularmente importante para os países onde não é praticada iodização do sal, reforçando a necessidade de promover dietas diversificadas para maximizar as fontes de iodo consumidas. Não obstante, esta intervenção demonstrou-se insuficiente para cumprir os critérios de suficiência nutricional, pela incapacidade em aumentar as CMIU para os intervalos recomendados entre 150 e 250 µg/L para as grávidas e lactantes (World Health Organization, 2007).

Por outro lado, o conteúdo dos solos agrícolas parece condicionar o teor de iodo nas plantas, frutos e vegetais cultivados. Este é fortemente influenciado pela proximidade às áreas costeiras, como também pela composição das águas subterrâneas e utilização de fertilizantes contendo iodo. O mesmo acontece relativamente aos produtos de origem animal, na medida em que a carne e seus produtos derivados, como os lacticínios e ovos, poderão conter concentrações significativas de iodo. Porém, também apresenta valores inconstantes pois o seu teor é influenciado pela alimentação do gado, a utilização de iodóforos como soluções desinfetantes e a administração de suplementos para otimização da produção (Bouga et al., 2018). Um estudo desenvolvido no norte da Europa, em que o leite constitui uma importante fonte alimentar de iodo, demonstrou que a sua composição está sujeita a variações significativas. As estações do ano implicam condições climatéricas particulares que levam à alteração das práticas agrícolas. Nos meses de inverno o gado é deslocado dos campos de pasto para cercas cobertas, passando a ser alimentados com ração fortificada em iodo. Perante isto, as

concentrações de iodo avaliadas no leite e posteriormente medida nas iodúrias dos seus consumidores, são inferiores nos meses de verão quando comparadas às do inverno (Smyth & O’Herlihy, 2012). Assim, este mesmo estudo equaciona a probabilidade de recém-nascidos provenientes das gestações dos meses de verão apresentarem maior risco de desenvolver perturbações associadas ao DI, comparativamente às gestações de inverno.

Nos países desenvolvidos, onde há fácil acesso e elevado consumo de produtos alimentares processados, verifica-se a utilização de aditivos contendo iodo na produção alimentar, sobretudo na indústria da panificação (Smyth & O’Herlihy, 2012). Dado o seu elevado consumo, estes contribuem substancialmente para os níveis de iodo populacional. Do mesmo modo, dietas que excluem esses alimentos, seja por motivos étnicos, religiosos ou pessoais, poderão ser pobres em iodo, sendo então relevante obter informações sobre a prevalência de DI entre os subgrupos populacionais que praticam essas dietas (A. G. Ershow et al., 2016).

A quantificação do teor de iodo presente nos alimentos consumidos, permite compreender os padrões de consumo populacionais e afirmar com maior grau de fiabilidade a prevalência das situações de défice e excesso de iodo, em contraste com a análise isolada das CUI (Verhagen et al., 2020). A combinação dos dados provenientes de inquéritos alimentares populacionais com os valores da medição da excreção urinária, facilitaria o planeamento e implementação de intervenções a nível populacional com vista a responder às necessidades básicas nutricionais (Ershow et al., 2018).

3.5 | Iodização do Sal

O programa de iodização salina é visto como um dos momentos de globalização de estratégias nutricionais com maior sucesso na história. Em 1993, numa sessão a cargo da OMS em conjunto com o Comité de Saúde Pública da UNICEF, a iodização foi declarada como sendo uma estratégia segura, custo efetiva e sustentável para garantir o aporte adequado de iodo para a população geral (UNICEF–WHO Joint Committee on Health Policy, 1994). A sua prática alargada contribuiu para a vasta eliminação das sérias

manifestações associadas ao défice grave de iodo durante o desenvolvimento fetal, como é o caso do cretinismo. Atualmente, e resultante das medidas de correção nutricional global, é possível antever a extinção desta entidade a nível global.

A estratégia de fortificação do sal de uso corrente encontra-se em vigor em mais de cento e vinte países, sendo também possível contabilizar a utilização de sal iodado em 86% das casas no mundo (UNICEF, 2019). A par desta globalização, é possível constatar os largos benefícios na progressão e desenvolvimento intelectual de milhões de crianças (UNICEF, 2019) e reconhecer o significado económico da prevenção dos distúrbios associados ao défice de iodo. Tornou-se igualmente importante promover a contínua educação dos intervenientes envolvidos na implementação de medidas populacionais, como as entidades governamentais de saúde a nível local e mundial, a fim evitar o fracasso de uma estratégia que demonstrou elevado sucesso e eficácia no passado, presente e futuro.

Esta medida assenta na adição desde 20 até 40 mg de iodo por kg de sal, sendo ajustado de acordo com o grau de défice e o consumo de iodo estimado pelas entidades de saúde pública locais (World Health Organization, 2014). Para além disso, este cálculo deverá ser adaptado às indicações relativas ao consumo de sal, desenvolvidas no sentido de reduzir a morbilidade e mortalidade por doenças crónicas secundárias ao consumo de sal excessivo. Verificou-se a possibilidade de cumprir as recomendações relativas à redução do consumo de sal, e simultaneamente, manter aporte de iodo através do consumo de sal iodado (Taylor et al., 2014).

A iodização do sal encontra-se legislada em cerca de cento e vinte e quatro países, sendo que esta estratégia contribuiria para que as mulheres em idade fértil apresentassem níveis de iodo suficientes desde os estadios iniciais do desenvolvimento fetal, antes de ser prescrito a suplementação de iodo (Lopes et al., 2022). A importância da composição das reservas de iodo tiroideas previamente à gravidez é ilustrada por um estudo conduzido no Reino Unido, que demonstrou uma associação positiva entre os níveis de iodo pré-concepcional e a avaliação subsequente da função cognitiva dos seus descendentes (Robinson et al., 2018). O sal iodado, consumido diretamente ou indiretamente através de produtos alimentares produzidos com recurso ao mesmo, representa uma fonte determinante para os níveis de iodo da população (Dineva, Rayman, et al., 2020)

Ainda assim, a implementação desta estratégia não é feita de forma universal, cabendo às entidades governamentais de cada país ponderar as vantagens para a população geral com a introdução de tais medidas (Chittimoju & Pearce, 2019). A implementação desta medida parece também demonstrar alguns riscos para a saúde dos seus consumidores (Taylor et al., 2014). Estudos epidemiológicos demonstraram que o aumento súbito da ingestão de iodo, nas populações de déficit ligeiro a moderado, poderia induzir hiperfunção da glândula tiroideia da população adulta, retornando, contudo, aos valores de incidência basal alguns anos após o início desta prática. Uma possível explicação para este efeito é o fenómeno de “atordoamento” da glândula tiroide que irá causar temporariamente desregulação hormonal. Contudo, e referindo-se particularmente à população de grávidas, o excesso do consumo de iodo levando à diminuição transitória da produção hormonal, poderá coincidir com uma das etapas fundamentais do neurodesenvolvimento fetal (Abel et al., 2017; Troendle, 2016).

Além do mais, a iodização do sal poderá ser uma estratégia insuficiente para responder às crescentes necessidades metabólicas de iodo, tal como acontece na gravidez e nos primeiros anos de desenvolvimento infantil. Neste contexto, deverá ser ponderada a utilização de suplementos de iodo como medida protetora do desenvolvimento neuronal fetal, tanto na vida intrauterina como no recém-nascido e lactente (Jacob & Brito, 2015).

Como tema atual, a pandemia de COVID-19 veio alterar a normalidade do funcionamento de inúmeros sectores, incluindo a produção e distribuição do sal iodado. Verificou-se impactos a nível dos transportes, redução da produção e da monitorização, sobretudo à conta da divergência da atenção das entidades governamentais em relação aos problemas de saúde mundial preexistentes. Um dos papéis da NGI consiste em antecipar e rever potenciais ameaças aos progressos alcançado a partir da iodização universal do sal. Os relatórios relativos aos anos últimos três anos realçaram um aumento expectável do preço do iodeto de potássio que, inevitavelmente, levou à subida dos preços do sal no mercado. Por outro lado, não foram apuradas falhas nas cadeias de fornecedores e também foi verificado o aumento da adesão online dos investidores, permitindo uniformizar os esforços em torno dos programas de combate ao déficit.

De maneira a corrigir alguns dos prejuízos verificados, poderá haver a necessidade de fortificar algumas das medidas intervencionais, através do investimento em planos de ação mais exigentes, seguidos da realização de estudos em larga escala para verificar a sua eficácia. Atualmente é discutida a implementação de um sistema de alerta eletrónico aos profissionais de saúde pública quando verificarem condições potencialmente comprometedoras dos avanços feitos contra o DI.

3.6 | Suplementação de Iodo

Não há dúvidas relativamente à eficácia da suplementação de iodo para assegurar um consumo diário adequado às necessidades metabólicas. Relativamente à população de mulheres grávidas e a amamentar, as recomendações internacionais emitidas pela European Food Safety Authority (EFSA) relativas às doses de consumo adequadas são superiores à generalidade da população adulta, aproximadamente de 200 µg de iodo diários, em função do aumento da produção tiroideia materna e utilização de iodo pelo feto, placenta e líquido amniótico (European Food Safety Authority, 2014).

Muitos autores incidiram as suas investigações sobre as variáveis inerentes à suplementação de iodo, comparando diferentes doses, durações de suplementação e estratégias de administração (Bouhouch et al., 2014a; K. L. Hynes et al., 2013). Outro aspeto de relevo prende-se com o seu início, sobretudo em relação à idade gestacional (Bougma et al., 2013). Um estudo verificou que a suplementação iniciada entre as quatro e seis semanas de gestação apresentavam maior benefício no desenvolvimento cognitivo infantil quando comparados com a suplementação em fases mais avançadas, nomeadamente entre as doze e catorze semanas de gestação (Berbel et al., 2009). No entanto, através da análise dos níveis circulantes de hormonas tiroideias no início do estudo, identificou-se que as grávidas pertencentes ao grupo de intervenção precoce eram eutiroides, comparativamente ao outro grupo de controlo que demonstrava hipotiroxinemia. Tal facto poderá explicar os resultados menos positivos no grupo de intervenção mais tardio, enviesando as conclusões acerca dos efeitos observados pelo início da suplementação em diferentes momentos (Dineva et al., 2020).

Outros estudos fornecem evidência acerca da manutenção da suplementação durante toda a gravidez, de maneira a acompanhar a variação fisiológica da excreção urinária ao longo da gestação (K. L. Hynes et al., 2013). Para uma correta interpretação dos dados da análise de urina e posterior correlação com o desenvolvimento neurocognitivo é importante identificar a idade gestacional aquando da colheita, a fim de fazer o correto ajuste (K. L. Hynes et al., 2013).

Um grupo de investigadores quis comparar a segurança e eficácia de diferentes métodos de suplementação (Bouhouch et al., 2014). Para tal, foi conduzido um ECA (ensaio clínico aleatorizado) duplamente cego cuja população de estudo era composta por mães saudáveis e a amamentar, com bebés de termo e idade inferior a oito semanas. Estas foram aleatoriamente atribuídas a um de dois grupos de estudo: o grupo da suplementação direta, com a administração de 100 mg de óleo iodado à criança e placebo à mãe; e suplementação indireta, envolvendo a administração de 400 mg à mãe e placebo à criança. Posteriormente, procedeu-se à medição das CMIU das crianças aos seis meses, verificando-se concentrações superiores no grupo de suplementação indireta em comparação às crianças suplementadas diretamente. Estes resultados permitem concluir que a suplementação das mães a amamentar com 400mg de óleo iodado, é capaz de oferecer quantidades adequadas de iodo ao seu progenitor. Este facto é particularmente relevante para a manutenção do eutiroidismo infantil nas regiões de DI moderado a grave e sem consumo de sal iodado (Bouhouch et al., 2014b). Alguns autores vão além da suplementação materna, enfatizando também a suplementação infantil após o nascimento, uma vez que a presença de hipotiroxinemia nas fases precoces do desenvolvimento, poderá acometer grande prejuízo nas capacidades cognitivas infantis (Gowachirapant et al., 2017).

3.7 | Défice de Iodo, Suplementação Materna e Impacto Cognitivo Infantil

A associação entre o DI ligeiro a moderado e a suplementação na gravidez continua a ser matéria de investigação atual, sobretudo na determinação do seu impacto no neurodesenvolvimento infantil (Dineva et al., 2020). A diversidade de

artigos publicados corrobora a atualidade desta temática, especialmente no que concerne ao desenvolvimento e implementação de recomendações para a prevenção dos distúrbios neurológicos fetais.

Inúmeros autores atribuem elevada importância ao conhecimento dos processos de neurogênese e desenvolvimento do sistema nervoso fetal (Bell et al., 2016; Chittimoju & Pearce, 2019; Zimmermann, 2016). A partir do seu conhecimento, será possível reconhecer regiões específicas do sistema nervoso afetadas pelo hipotireoidismo materno e, mais importante ainda, definir os intervalos temporais críticos do desenvolvimento neuronal fetal. Com isto torna-se possível justificar a implementação ou descontinuação de estratégias de suplementação, com vista a não prejudicar o desempenho neurocognitivo dos descendentes e, simultaneamente, promover o estado de saúde materna.

Vários estudos publicados até à data permitiram estabelecer a dependência entre as hormonas tiroideias e o desenvolvimento neurológico (Bath, 2019; Dineva et al., 2020; Eastman et al., 2019; Verhagen et al., 2020). Este é caracterizado por uma sucessão de eventos iniciados no momento da conceção e que ocorrem até, aproximadamente, às vinte semanas de gestação, envolvendo processos de elevada complexidade de proliferação e migração neuronal, particularmente ao nível do córtex cerebral e hipocampo (Eastman et al., 2019). A partir da quarta semana de gestação, momento em que é possível detetar a presença de hormona T4 materna nas cavidades embrionárias, os neurónios e células da glia passam a expressar recetores para esta hormona, promovendo a ativação dos genes envolvidos nos processos de formação sináptica, mielinização e migração celular, e que culminam na formação de circuitos neuronais específicos (Bell et al., 2016; Velasco et al., 2018). De notar que esta etapa do desenvolvimento está exclusivamente dependente da transferência hormonal materna, pois a glândula tiroideia fetal apenas atinge funcionalidade produtiva entre as dezasseis e vinte semanas de gestação (Chittimoju & Pearce, 2019). Logicamente, o cenário de hipotiroxinemia materna, definido por baixa concentração sérica de T4 livre, acarreta elevado risco para a construção da arquitetura cerebral fetal (Bath, 2019).

A segunda fase do desenvolvimento ocorre sobretudo na segunda metade da gravidez e é caracterizada por múltiplos processos de neurogênese diferenciação celular, agora dependentes da produção hormonal fetal e materna. Por último, a terceira fase

consiste no contínuo desenvolvimento e maturação cerebral que se estende para além do período neonatal e que se mantém durante a infância. Consequentemente, esta última etapa do neurodesenvolvimento estará fortemente condicionada pela ingestão de iodo, obtido pelo consumo de alimentos ricos neste elemento, sal iodado, suplementos ou até fármacos (Eastman et al., 2019). Com isto é possível concluir acerca da existência de intervalos críticos do crescimento neuronal fetal durante os quais determinadas áreas cognitivas são fortemente afetadas pelas concentrações tiroideias.

A generalidade dos estudos aponta para a existência de efeitos deletérios para qualquer estado de défice gestacional, desde ligeiro a grave. Afeta sobretudo o quociente de inteligência (QI), a capacidade de leitura e linguagem, desempenho escolar, entre outras funções executivas, apesar dos achados incoerentes ao longo dos estudos (Dineva et al., 2020). Inicialmente, os estudos conduzidos em regiões de défice ligeiro a moderado sugeriam que as crianças cujas mães apresentaram hipotireoidismo durante a gravidez, não corrigido, poderiam apresentar uma redução pontual de 10 valores no seu QI, em comparação com as mães eutiroides (Bougma et al., 2013; Taylor et al., 2014). Por isso, tornou-se pertinente aprofundar os conhecimentos relativos aos efeitos positivos sobre a cognição infantil alcançados através da normalização dos níveis tiroideus maternos.

Uma revisão sistemática publicada em 2013 demonstrou haver benefício para a performance motora e cognitiva das crianças quando as mães eram suplementadas com iodo, antes ou durante a gravidez, em comparação com grupos placebos ou em que não se iniciou a suplementação (Bougma et al., 2013). Posteriormente, outro grupo de investigadores procurava comparar os efeitos obtidos no desenvolvimento infantil para diferentes doses de suplementação de iodo. Foram selecionadas grávidas com DI, sendo alocadas a dois grupos distintos de suplementação, um com 100 e outro com 150 µg de iodo diário. O desempenho dos seus filhos seria avaliado recorrendo a escalas de avaliação global do desenvolvimento e que, neste caso, foi utilizado o Índice de Desenvolvimento Psicomotor de *Bayley*. Os resultados sugerem que as crianças cujas mães foram suplementadas com doses superiores, apresentavam maior probabilidade de pontuarem inferiormente nos parâmetros psicomotores e mentais, no primeiro ano de vida (Rebagliato et al., 2013).

Outro estudo de 2013, conduzido pelo grupo *Gestational Iodine Cohort* na Tasmânia, estudou os resultados educacionais de crianças aos nove anos de idade, descendentes de mães com DI durante a gestação (K. L. Hynes et al., 2013). Estas foram identificadas de acordo com a medição de iodo na urina, sendo o déficit classificado para iodúrias inferiores a 150 µg/L. Uma particularidade deste estudo foi a implementação de estratégias de iodização do sal após o nascimento destas crianças, sobretudo à custa do uso de sal iodado na produção do pão. Desta forma, seria possível estabelecer uma associação entre o desempenho cognitivo das crianças cujo desenvolvimento fetal fora potencialmente condicionado pelo déficit materno e que posteriormente cresceram num ambiente de suficiência nutricional em iodo. O estudo demonstrou que as crianças pertencentes ao grupo de mães com iodúrias deficitárias apresentavam diferenças na ortografia, gramática e literatura quando comparados com o grupo com concentrações urinárias normais. Assim, é possível afirmar que o DI verificado na gravidez poderá comprometer processos críticos do desenvolvimento neuronal decorrente no período fetal e que, por sua vez, são refratárias às estratégias de correção e reposição nutricional durante a infância (K. L. Hynes et al., 2013). Um estudo posterior incluiu o seguimento destas crianças até à adolescência, de maneira a verificar a permanência dos efeitos observados anteriormente, sendo possível verificar que as crianças pertencentes ao grupo de déficit materno mantinham algumas disfunções, nomeadamente na capacidade de soletrar. Contudo, o mesmo não se verificou relativamente à gramática e leitura, que deixavam de apresentar diferenças significativas entre os grupos. À luz deste conhecimento é atribuída elevada relevância ao ambiente fetal e, no caso do seu compromisso por déficit nutricional, poderá acometer danos intelectuais significativos potencialmente mantidos até à adolescência (Bath, 2019).

À semelhança do estudo anterior, no ano 2017 foi publicado um estudo aleatorizado, com controlo e placebo, realizado na população de grávidas da Índia e Tailândia, residentes em regiões de DI ligeiro a moderado. Pretendeu aferir acerca da suplementação de iodo durante a gravidez e o possível efeito no desenvolvimento neurocognitivo dos seus descendentes, cujos primeiros anos de vida foram desenvolvidos em áreas de suficiência nutricional. Para tal, as grávidas foram randomizadas em dois grupos, sendo que a intervenção consistia na toma diária de 200 µg de iodo ou placebo, desde o início do estudo até ao momento do parto. Aquando do

início do estudo, desconhecia-se a situação nutricional de iodo da globalidade da população feminina. Porém os valores das CMIU das crianças de idade escolar, servindo de amostra representativa da população daquela região, afirmavam estar em déficit nutricional segundo os critérios da OMS. No geral, os resultados demonstraram que a suplementação diária com 200 µg de iodo contribuía para o aumento das iodúrias maternas. Não apresentou, contudo, benefício no desenvolvimento infantil, após aplicação da Escala de Inteligência de *Wechsler* para Idade Pré-escolar e Primária. Os autores referiram que as crianças descendentes de mães suplementadas apresentavam pontuações semelhantes no desempenho verbal e QI às crianças das mães pertencentes ao grupo placebo. Ainda assim, após a conclusão do estudo, os autores identificaram incoerências na amostra de estudo utilizada, nomeadamente na situação nutricional das grávidas. Parte da sua amostra apresentava iodúrias adequadas para a situação gestacional, explicando, por isso, a ausência de efeitos no grupo suplementado (Gowachirapant et al., 2017).

À conta desse facto, em 2020 foi feita uma análise secundária ao mesmo estudo, analisando apenas os dados referentes às grávidas que se encontravam efetivamente com déficit de iodo e novamente verificou-se não haver diferenças estatisticamente significativas ao nível do desenvolvimento e desempenho infantil, sendo apontadas várias limitações na condução do estudo anterior, como o início da suplementação às onze semanas, o que para muitos é considerado tardio, e a utilização de um valor isolado de iodúria para a classificação da situação de déficit nutricional (Verhagen et al., 2020).

Muitos autores consideram irrealista a retirada de conclusão acerca do estado nutricional da grávida baseado numa medição isolada de iodo urinário, colhida em qualquer fase da gestação. Logicamente, também não é expectável estabelecer uma relação de causalidade entre esse valor com os *outcomes* adversos nos seus descendentes. O valor de iodúria apenas reflete a ingestão de iodo nas últimas vinte e quatro horas, que, tal como a maioria das substâncias orgânicas no corpo humano, apresenta flutuações diárias. A excreção urinária de iodo é altamente condicionada pelas refeições, exibindo valores de concentração máxima pós-prandial, e por fatores externos, como o ritmo circadiano (Als et al., 2000; Bell et al., 2016). Por este motivo, a OMS determina que as CUI isoladas são fracos marcadores individuais da situação de iodo e recomenda, em alternativa, o cálculo do valor médio da concentração de iodo na

urina, através da colheita e análise seriada de amostras de urina (König et al., 2011; Mohammadi et al., 2018).

Apesar da fraca associação entre um valor isolado de iodúria e a situação de déficit ou suficiência nutricional materna, um estudo espanhol foi capaz de demonstrar os efeitos negativos no desempenho cognitivo dos seus descendentes perante baixas CUI na gravidez (Murcia et al., 2018). Conduziram um estudo coorte prospetivo, denominado *Infancia y Medio Ambiente* (INMA), com o objetivo estudar o desenvolvimento motor e cognitivo das crianças entre os quatro e cinco anos de idade. Para conhecer a situação basal de iodo combinaram a informação proveniente de inquéritos sobre o consumo de iodo, quer pela dieta quer pela suplementação, e as respetivas iodúrias de grávidas pertencentes a regiões de DI ligeiro a moderado. Os resultados reportam um efeito desfavorável nas capacidades motoras e cognitivas da criança quando as mães apresentavam iodúrias insuficientes. No entanto, este resultado só seria válido após o ajuste aos valores de creatinina. Este representa um subproduto da degradação da creatina e apresenta uma taxa de excreção renal constante ao longo do dia (Eastman et al., 2019). Assim, a correção das iodúrias pela concentração urinária de creatinina permite reduzir a variabilidade individual fisiológica dos valores de iodúria (Bath, 2019; Markhus et al., 2018; Murcia et al., 2018). Por outro lado, o estudo INMA comparou os índices de desenvolvimento psicomotor dos descendentes de mães suplementadas com doses distintas. Os autores constataram que a suplementação materna com doses superiores a 100 µg estava associada a menores pontuações nas escalas de avaliação do desenvolvimento psicomotor, após comparação com os esquemas de suplementação com doses inferiores a 100 µg (Murcia et al., 2018).

A partir do conhecimento detalhado nos processos de neurogénese fetal, é possível antever determinadas manifestações resultantes do DI no desenvolvimento fetal (Bath, 2019; Bell et al., 2016). A hipotiroxinemia materna demonstrou capacidade de lesionar determinadas áreas do sistema nervoso central, particularmente o córtex cerebral, hipocampo e cerebelo, levando a um espetro de sinais e sintomas neurológicos expectáveis (Bauer & Dugan, 2016). Inúmeros estudos têm sido desenvolvidos na determinação das funções neurocognitivas especificamente afetadas pela hipotiroxinemia materna, secundária ao déficit nutricional de iodo. A compreensão dos sistemas cerebrais vulneráveis ao déficit gestacional permitiria a aplicação de testes

cognitivos capazes de avaliar os parâmetros cognitivos envolvidos em estudos futuros (Dineva, Fishpool, et al., 2020). A avaliação da memória demonstrou elevado potencial para este objetivo.

O hipocampo apresenta enorme relevância nos processos de aprendizagem e memória. Para além disso, é composto por inúmeros recetores para hormona tiroideia, tornando-se, por isso, um excelente objeto de estudo para determinar o impacto do défice hormonal, secundário à escassa ingestão de iodo materna, sobre o desempenho cognitivo infantil (Bauer & Dugan, 2016). Dado à elevada complexidade funcional deste órgão, implica um longo período de desenvolvimento e maturação, estando vulnerável a múltiplos insultos que podem ocorrer durante a gestação ou no período pós-natal. Um estudo precedente realizado em modelos experimentais de ratos demonstrou que o DI verificado durante o crescimento fetal, induziu alterações estruturais no hipocampo e apresentou efeitos negativos a nível do desenvolvimento e maturação neuronal (Gong et al., 2010). Assim, o hipocampo é um forte candidato a ser analisado, pois apresenta um papel fulcral na capacidade de memória explícita ou declarativa, que por sua vez, são intensamente solicitados durante os anos de aprendizagem escolar, tornando-se também determinantes para o sucesso profissional na vida adulta (Bauer & Dugan, 2016).

Um grupo de investigadores verificou que o hipotiroidismo materno induzido pelo défice grave de iodo, quer pela escassa ingestão, quer pela ação farmacológica anti tiroideia de certos medicamentos, foi capaz de suprimir a expressão de proteínas envolvidas nos processos de diferenciação e migração neuronal (Bauer & Dugan, 2016). Os mesmos resultados sugerem que o hipotiroidismo congénito está associado à redução do volume do hipocampo, parcialmente atribuível à diminuição dos níveis de ativação do órgão durante os processos de evocação. Contudo, este achado não demonstrou diferenças nos testes de avaliação das capacidades de memória, quando comparadas aos grupos eutiroideus.

Mais recentemente foi publicada uma revisão sistemática e meta-análise por Dineva et al, que tinha como objetivo analisar a evidência publicada acerca dos efeitos da suplementação na função tiroidea e desenvolvimento neurocognitivo infantil de grávidas pertencentes a regiões com DI ligeiro a moderado (Dineva, Fishpool, et al., 2020). Na revisão foram incluídas ECA, ensaios não intervencionados e estudos

observacionais. A principal conclusão retirada é que não existe evidência de elevada qualidade científica que corrobore as recomendações atuais da suplementação de iodo nas grávidas com DI ligeiro a moderado.

A Tabela 1 contém a análise descritiva dos estudos correspondentes ao subtema “Défice de Iodo, Suplementação Materna e Impacto Cognitivo Infantil”.

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Intervenção	Outcomes	Resultados
Bougma et al., 2013	Revisão Sistemática	Grávidas provenientes de regiões de DI ligeiro a moderado.	Suplementação materna, antes ou durante a gravidez; Comparação com mães não suplementadas.	Avaliação do desenvolvimento cognitivo das crianças (idade inferior a cinco anos) de mães suplementadas e não suplementadas.	Redução pontual de 7,4 valores no QI das crianças de mães com DI não suplementadas.
Hynes et al., 2013	Estudo longitudinal <i>follow-up</i>	Grávidas da Tasmânia com CUI adequadas (superior a 150 µg/L) ou insuficientes (inferior a 150 µg/L).	Sem intervenção.	Associação entre o valor da CUI materna e o desempenho escolar das crianças.	Crianças cujas mães apresentavam iodúrias inferiores a 150g/L demonstraram pior desempenho relativamente à ortografia, gramática e literatura, em comparação com os descendentes de mães com iodúrias adequadas.
Rebagliato et al., 2013	Estudo coorte	Grávidas provenientes de regiões de DI ligeiro a moderado.	Suplementação materna de iodo com 100 e 150 µg/ dia.	Avaliação do desenvolvimento psicomotor no primeiro ano de vida (Índice de Desenvolvimento Psicomotor de <i>Bayley</i>) e comparação dos resultados com as doses de suplementação materna.	Diminuição da pontuação no índice de desenvolvimento psicomotor e mental no grupo de suplementação com dose superior.
Bauer & Dugan, 2016	Trabalho original	Grávidas com hipotireoidismo (secundário ao DI).	Sem intervenção.	Determinação do impacto do DI materno no desenvolvimento do hipocampo com efeitos na avaliação da memória dos descendentes.	O hipotireoidismo congénito secundário ao DI materno está associado à redução do volume do hipocampo. Não verificaram diferenças na avaliação da capacidade de memória entre os grupos com hipotireoidismo e eutiroidismo.
Gowachirapan t et al., 2017	ECA, duplamente cego, com controlo-placebo	Grávidas da Índia e Tailândia, residentes em regiões de DI ligeiro a moderado.	Suplementação de iodo durante a gestação com 200 µg/ dia ou placebo.	Avaliação das pontuações do QI verbal e desempenho geral (aplicação da Escala de Inteligência de <i>Wechsler</i> para Idade Pré-escolar e Primária).	A suplementação diária com 200 µg de iodo contribuiu para o aumento das iodúrias maternas. Sem benefício no desenvolvimento infantil (crianças descendentes de mães suplementadas apresentavam pontuações QI verbal e desempenho geral semelhantes ao grupo placebo).

Murcia et al., 2018	Estudo coorte prospectivo	Grávidas provenientes quatro regiões de Espanha com DI ligeiro a moderado.	Ingestão ou suplementação de iodo durante a gravidez.	Associação entre a ingestão de iodo materno (definido pela ingestão e suplementação de iodo durante a gestação) e as CUI maternas. Posterior associação com o desenvolvimento do motor e cognitivo das crianças entre os quatro e cinco anos de idade.	Não foi possível estabelecer relação entre a ingestão de iodo e a CUI materna com as funções motoras e cognitivas. Apenas verificaram efeitos desfavoráveis após ajuste aos valores de creatinina. Suplementação com doses superiores a 100 µg/ dia demonstrou menores pontuações na avaliação psicomotora, em comparação com o grupo com doses inferiores a 100 µg/ dia.
Verhagen et al., 2020	Análise secundária de ECA	Grávidas da Tailândia com DI ligeiro.	Suplementação oral de iodo com 200 µg/ dia.	Avaliação do desenvolvimento cognitivo e motor infantil no primeiro ano, aos dois e cinco anos.	A suplementação em grávidas com DI ligeiro não apresenta benefícios sobre o desenvolvimento infantil nas faixas etárias avaliadas. Recomendação de estudos que comprovem a segurança e eficácia da suplementação generalizada das grávidas.
Dineva, Fishpool, et al., 2020	Revisão sistemática de ECA, estudos intervencionais não aleatorizados e estudos observacionais e meta-análise	Grávidas com DI ligeiro a moderado.	Suplementação de iodo (incluindo diferentes doses, esquemas e tipos de suplementos) e placebo.	Avaliação do efeito da suplementação sobre a cognição infantil e análise da evidência que suporta a suplementação.	Ausência de efeito a nível cognitivo infantil através da suplementação de iodo. Insuficiente evidência científica para suportar as recomendações atuais de suplementação de grávidas com DI ligeiro a moderado.

Tabela 1- Análise descritiva dos estudos correspondentes ao subtema “Défice de Iodo, Suplementação Materna e Impacto Cognitivo Infantil”.

4. Conclusão

A diversidade de artigos publicados corrobora a importância da investigação do DI materno para o neurodesenvolvimento infantil. A evidência atual sugere que os níveis de iodo maternos, tanto de déficit como de excesso, poderão condicionar amplamente os múltiplos sistemas biológicos envolvidos no desenvolvimento fetal. Podem interferir nos processos neurogênicos que ocorrem desde os primórdios da gestação e, conseqüentemente, comprometer o desempenho escolar na idade infantil e posteriormente condicionar o sucesso na vida adulta.

Relativamente ao impacto do DI ligeiro a moderado no neurodesenvolvimento cognitivo infantil, a globalidade da evidência sugere indiferença para os grupos de mães suplementadas na gravidez e grupos de controlo. Para além disso, vários estudos apresentam resultados inconclusivos relativamente à recomendação generalizada da população de grávidas como estratégia preventiva dos défices cognitivos dos seus descendentes. Tal poderá ser atribuído a uma variedade de fatores, sendo o mais referenciado correspondente ao momento de início da suplementação. A sua ineficácia poderá ser devido ao início tardio da recomposição das reservas tiroideias das grávidas e a evidência atualmente aponta para a correção pré-concepcional.

Também foi possível apurar outro fator limitante para a suplementação gestacional de iodo. A maior parte dos estudos que suportam as recomendações correspondem a estudos observacionais que, do ponto de vista metodológico, apresentam limitado significado estatístico. É evidente a escassez de evidência científica de qualidade, obtida através de estudos aleatorizados controlados, seguidos de revisões sistemáticas e meta-análises, que suportem a eficácia e segurança desta recomendação para a saúde materna e fetal. Conseqüentemente, tem sido destacada a necessidade de condução de ensaios comparativos entre grávidas suplementadas e não suplementadas, a fim de esclarecer o possível impacto nas capacidades cognitivas dos descendentes. Estes resultados serão fundamentais para fornecer evidência de elevado poder estatístico às entidades governamentais de saúde e, assim, justificar a implementação de estratégias de correção do déficit nutricional de forma generalizada ou, em alternativa, dirigir tais medidas às grávidas que efetivamente necessitam.

Por último, muitos investigadores destacam a componente ética implicada na condução de estudos envolvendo grupos não intervencionados. É de conhecimento geral que o DI apresenta riscos no neurodesenvolvimento fetal e, logicamente, a possibilidade do aparecimento de danos neurológicos irreversíveis nos descendentes para os grupos não suplementados, condiciona fortemente a condução e adesão aos estudos desta natureza. Torna-se, assim, difícil evidenciar os reais benefícios obtidos a partir desta recomendação (suplementação), em comparação à sua descontinuação.

Deste modo, a evidência atual sugere que tanto os níveis maternos deficitários como excessivos de iodo podem condicionar défices cognitivos de elevado impacto no desenvolvimento infantil e envolver repercussões na vida adulta. Contudo, não existe robustez científica que suporte, diretamente e objetivamente, a recomendação universal da suplementação de iodo na gravidez.

5. Referências Bibliográficas

- Als, C., Helbling, A., Peter, K., Haldimann, M., Zimmerli, B., & Gerber, H. (2000). Urinary Iodine Concentration follows a Circadian Rhythm: A Study with 3023 Spot Urine Samples in Adults and Children ¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(4), 1367–1369. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.4.6496>
- Bath, S. C. (2019). The effect of iodine deficiency during pregnancy on child development. *Proceedings of the Nutrition Society*, 78(02), 150–160. <https://doi.org/10.1017/S0029665118002835>
- Bauer, P. J., & Dugan, J. A. (2016). Suggested use of sensitive measures of memory to detect functional effects of maternal iodine supplementation on hippocampal development. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(suppl_3), 935S-940S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110437>
- Bell, M. A., Ross, A. P., & Goodman, G. (2016). Assessing infant cognitive development after prenatal iodine supplementation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(suppl_3), 928S-934S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110411>
- Berbel, P., Mestre, J. L., Santamaría, A., Palazón, I., Franco, A., Graells, M., González-Torga, A., & de Escobar, G. M. (2009). Delayed Neurobehavioral Development in Children Born to Pregnant Women with Mild Hypothyroxinemia During the First Month of Gestation: The Importance of Early Iodine Supplementation. *Thyroid*, 19(5), 511–519. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0341>
- Bouga, M., Lean, M. E. J., & Combet, E. (2018). Contemporary challenges to iodine status and nutrition: the role of foods, dietary recommendations, fortification and supplementation. *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(3), 302–313. <https://doi.org/10.1017/S0029665118000137>
- Bougma, K., Aboud, F., Harding, K., & Marquis, G. (2013). Iodine and Mental Development of Children 5 Years Old and Under: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 5(4), 1384–1416. <https://doi.org/10.3390/nu5041384>

- Bouhouch, R. R., Bouhouch, S., Cherkaoui, M., Aboussad, A., Stinca, S., Haldimann, M., Andersson, M., & Zimmermann, M. B. (2014a). Direct iodine supplementation of infants versus supplementation of their breastfeeding mothers: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(3), 197–209. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70155-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70155-4)
- Bouhouch, R. R., Bouhouch, S., Cherkaoui, M., Aboussad, A., Stinca, S., Haldimann, M., Andersson, M., & Zimmermann, M. B. (2014b). Direct iodine supplementation of infants versus supplementation of their breastfeeding mothers: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(3), 197–209. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70155-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70155-4)
- Chittimoju, S. B., & Pearce, E. N. (2019). Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, 62(2), 330–338. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000428>
- Dineva, M., Fishpool, H., Rayman, M. P., Mendis, J., & Bath, S. C. (2020). Systematic review and meta-analysis of the effects of iodine supplementation on thyroid function and child neurodevelopment in mildly-to-moderately iodine-deficient pregnant women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 112(2), 389–412. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa071>
- Dineva, M., Rayman, M. P., Levie, D., Guxens, M., Peeters, R. P., Vioque, J., González, L., Espada, M., Ibarluzea, J., Sunyer, J., Korevaar, T. I. M., & Bath, S. C. (2020). Similarities and differences of dietary and other determinants of iodine status in pregnant women from three European birth cohorts. *European Journal of Nutrition*, 59(1), 371–387. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01913-w>
- Direção Geral da Saúde. (2013). *Aporte de Iodo em Mulheres na Preconceção, Gravidez e Amamentação*.
- Eastman, C. J., Ma, G., & Li, M. (2019). Optimal Assessment and Quantification of Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation: Laboratory and Clinical Methods, Controversies and Future Directions. *Nutrients*, 11(10), 2378. <https://doi.org/10.3390/nu11102378>

- Ershow, A. G., Goodman, G., Coates, P. M., & Swanson, C. A. (2016). Research needs for assessing iodine intake, iodine status, and the effects of maternal iodine supplementation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *104*(suppl_3), 941S-949S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.134858>
- Ershow, A., Skeaff, S., Merkel, J., & Pehrsson, P. (2018). Development of Databases on Iodine in Foods and Dietary Supplements. *Nutrients*, *10*(1), 100. <https://doi.org/10.3390/nu10010100>
- European Food Safety Authority. (2014). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iodine. *EFSA Journal*, *12*(5). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3660>
- Gong, J., Liu, W., Dong, J., Wang, Y., Xu, H., Wei, W., Zhong, J., Xi, Q., & Chen, J. (2010). Developmental iodine deficiency and hypothyroidism impair neural development in rat hippocampus: involvement of doublecortin and NCAM-180. *BMC Neuroscience*, *11*(1), 50. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-50>
- Gowachirapant, S., Jaiswal, N., Melse-Boonstra, A., Galetti, V., Stinca, S., Mackenzie, I., Thomas, S., Thomas, T., Winichagoon, P., Srinivasan, K., & Zimmermann, M. B. (2017). Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *5*(11), 853–863. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30332-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30332-7)
- Hynes, K. L., Otahal, P., Hay, I., & Burgess, J. R. (2013). Mild Iodine Deficiency During Pregnancy Is Associated With Reduced Educational Outcomes in the Offspring: 9-Year Follow-up of the Gestational Iodine Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*(5), 1954–1962. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4249>
- Hynes, K., Seal, J., Otahal, P., Oddy, W., & Burgess, J. (2019). Women Remain at Risk of Iodine Deficiency during Pregnancy: The Importance of Iodine Supplementation before Conception and Throughout Gestation. *Nutrients*, *11*(1), 172. <https://doi.org/10.3390/nu11010172>
- Jacob, M., & Brito, N. (2015). Iodine supplementation in pregnancy: Is it important? In *Revista Portuguesa de Saude Publica* (Vol. 33, Issue 1, pp. 107–119). Edicoes Doyma, S.L. <https://doi.org/10.1016/j.rpsp.2014.07.003>

- Limbert, E., Prazeres, S., São Pedro, M., Madureira, D., Miranda, A., Ribeiro, M., Jacome de Castro, J., Carrilho, F., Oliveira, M. J., Reguengo, H., Borges, F., & __. (2010). Iodine intake in Portuguese pregnant women: results of a countrywide study. *European Journal of Endocrinology*, *163*(4), 631–635. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0449>
- Lopes, C. A., Prazeres, S., Martinez-de-Oliveira, J., Limbert, E., & Lemos, M. C. (2022). Iodine Supplementation in Pregnancy in an Iodine-Deficient Region: A Cross-Sectional Survey. *Nutrients*, *14*(7), 1393. <https://doi.org/10.3390/nu14071393>
- Markhus, M., Dahl, L., Moe, V., Abel, M., Brantsæter, A., Øyen, J., Meltzer, H., Stormark, K., Graff, I., Smith, L., & Kjellevoid, M. (2018). Maternal Iodine Status is Associated with Offspring Language Skills in Infancy and Toddlerhood. *Nutrients*, *10*(9), 1270. <https://doi.org/10.3390/nu10091270>
- Markhus, M. W., Hysing, M., Midtbø, L. K., Nerhus, I., Næss, S., Aakre, I., Kvestad, I., Dahl, L., & Kjellevoid, M. (2021). Effects of Two Weekly Servings of Cod for 16 Weeks in Pregnancy on Maternal Iodine Status and Infant Neurodevelopment: Mommy’s Food, a Randomized-Controlled Trial. *Thyroid*, *31*(2), 288–298. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0115>
- Mohammadi, M., Azizi, F., & Hedayati, M. (2018). Iodine deficiency status in the WHO Eastern Mediterranean Region: a systematic review. *Environmental Geochemistry and Health*, *40*(1), 87–97. <https://doi.org/10.1007/s10653-017-9911-z>
- Murcia, M., Espada, M., Julvez, J., Llop, S., Lopez-Espinosa, M.-J., Vioque, J., Basterrechea, M., Riaño, I., González, L., Alvarez-Pedrerol, M., Tardón, A., Ibarluzea, J., & Rebagliato, M. (2018). Iodine intake from supplements and diet during pregnancy and child cognitive and motor development: the INMA Mother and Child Cohort Study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *72*(3), 216–222. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-209830>
- Nazeri, P., Shariat, M., & Azizi, F. (2021). 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. *European Journal of Endocrinology*, *184*(1), 91–106. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0927>

- Rebagliato, M., Murcia, M., Alvarez-Pedrerol, M., Espada, M., Fernandez-Somoano, A., Lertxundi, N., Navarrete-Munoz, E.-M., Forn, J., Aranbarri, A., Llop, S., Julvez, J., Tardon, A., & Ballester, F. (2013). Iodine Supplementation During Pregnancy and Infant Neuropsychological Development: INMA Mother and Child Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, *177*(9), 944–953. <https://doi.org/10.1093/aje/kws333>
- Robinson, S. M., Crozier, S. R., Miles, E. A., Gale, C. R., Calder, P. C., Cooper, C., Inskip, H. M., & Godfrey, K. M. (2018). Preconception Maternal Iodine Status Is Positively Associated with IQ but Not with Measures of Executive Function in Childhood. *The Journal of Nutrition*, *148*(6), 959–966. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy054>
- Rodriguez-Diaz, E., & Pearce, E. N. (2020). Iodine status and supplementation before, during, and after pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *34*(4), 101430. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101430>
- Roseland, J. M., Spungen, J. H., Patterson, K. Y., Ershow, A. G., Gahche, J. J., & Pehrsson, P. R. (2022). *USDA, FDA, and ODS-NIH Database for the Iodine Content of Common Foods Release 2*.
- Santiago, P., Velasco, I., Muela, J. A., Sánchez, B., Martínez, J., Rodriguez, A., Berrio, M., Gutierrez-Repiso, C., Carreira, M., Moreno, A., García-Fuentes, E., & Soriguer, F. (2013). Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *British Journal of Nutrition*, *110*(5), 831–839. <https://doi.org/10.1017/S0007114512005880>
- Skeaff, S. A. (2011). Iodine and cognitive development. In *Lifetime Nutritional Influences on Cognition, Behaviour and Psychiatric Illness* (pp. 109–128). Elsevier. <https://doi.org/10.1533/9780857092922.1.109>
- Smyth, P., & O’Herlihy, C. (2012). Dietary iodine intake in pregnancy: an update. *Irish Medical Journal*, *105*(1), 5–6.
- Taylor, P. N., Okosieme, O. E., Dayan, C. M., & Lazarus, J. H. (2014). THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate

- iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 170(1), R1–R15. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0651>
- Troendle, J. F. (2016). Statistical design considerations applicable to clinical trials of iodine supplementation in pregnant women who may be mildly iodine deficient. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(suppl_3), 924S–927S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110403>
- UNICEF. (2019). *The State of the World's Children 2019. Children, Food and Nutrition: Growing well in a changing world.*
- UNICEF–WHO Joint Committee on Health Policy. (1994). *World Summit for Children –Mid Decade Goal: Iodine Deficiency Disorders.*
- Velasco, I., Bath, S. C., & Rayman, M. P. (2018). Iodine as essential nutrient during the first 1000 days of life. In *Nutrients* (Vol. 10, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu10030290>
- Verhagen, N. J. E., Gowachirapant, S., Winichagoon, P., Andersson, M., Melse-Boonstra, A., & Zimmermann, M. B. (2020). Iodine Supplementation in Mildly Iodine-Deficient Pregnant Women Does Not Improve Maternal Thyroid Function or Child Development: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.572984>
- World Health Organization. (2007). *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination Third edition A guide for programme managers.*
- World Health Organization. (2013). *VMNIS | Vitamin and Mineral Nutrition Information System Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations.*
- World Health Organization. (2014). *WHO Guideline: Fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders.*
- World Health Organization, Andersson, M., de Benoist, B., Delange, F., & Zupan, J. (2007). Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutrition*, 10(12A), 1606–1611. <https://doi.org/10.1017/S1368980007361004>

- Zimmermann, M. B. (2009). Iodine Deficiency. *Endocrine Reviews*, 30(4), 376–408.
<https://doi.org/10.1210/er.2009-0011>
- Zimmermann, M. B. (2016). The importance of adequate iodine during pregnancy and infancy. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 115, 118–124.
<https://doi.org/10.1159/000442078>
- Zimmermann, M. B., & Andersson, M. (2012). Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutrition Reviews*, 70(10), 553–570.
<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00528.x>
- Zoeller, R. T., & Rovet, J. (2004). Timing of thyroid hormone action in the developing brain: Clinical observations and experimental findings. In *Journal of Neuroendocrinology* (Vol. 16, Issue 10, pp. 809–818).
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2004.01243.x>