

SUPLEMENTAÇÃO DE IODO NAS GRÁVIDAS

MARIANA ISABEL MORAIS TEIXEIRA BESSA E SILVA

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

ORIENTADOR: RUI MANUEL FONSECA MORAIS CARVALHO

Porto, junho de 2013

Mariana Isabel Morais Teixeira Bessa e Silva

SUPLEMENTAÇÃO DE IODO NAS GRÁVIDAS

Dissertação de Mestrado Integrado em
Medicina submetida no Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo 2012/2013

Orientador: Rui Manuel Fonseca Morais
Carvalho

Categoria: Assistente Graduado de
Endocrinologia e Assistente da Unidade
Curricular de Medicina II do ICBAS/CHP

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar, Rua do Jorge Viterbo
Ferreira nº 228, 4050-313 PORTO

Porto, junho de 2013

Agradecimentos

Ao Dr. Rui Carvalho pela disponibilidade, orientação e confiança prestadas durante toda a fase de elaboração deste trabalho.

À família, namorado e amigos pela paciência, apoio e amizade sempre presentes.

Índice

Resumo.....	7
Abstract.....	8
Introdução.....	9
1- Considerações gerais.....	10
1.1 - O que é o iodo?.....	10
1.2 - Fontes de iodo.....	10
1.3 - Fisiopatologia do iodo no nosso organismo.....	12
1.4 - Monitorização do iodo no nosso organismo.....	13
2 - A Importância do iodo na gravidez.....	14
2.1 - Efeitos da carência de iodo na gravidez.....	15
2.2 - Efeitos do excesso de iodo na gravidez.....	17
3- Estado nutricional de iodo das grávidas.....	18
3.1- Situação/panorama em Portugal.....	18
3.2 - Panorama Mundial.....	20
4 - Prevenção da carência de iodo.....	23
4.1 - Suplementação de iodo nas grávidas.....	23
4.2 - Iodização do sal.....	24
4.3 - Profilaxia Silenciosa.....	25
Conclusão.....	27
Referências Bibliográficas.....	28

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Teor de iodo nos alimentos mais ricos em iodo	11
Tabela 2 - Classificação do déficit de iodo na gravidez.	15
Tabela 3 - <i>Thyrotropin concentrations in newborns (days 3 and 4 after birth) from eastern Switzerland measured before the increase in salt iodine concentration from 15 to 20 mg/kg (1992-1998) and after the increase (1999-2004)</i>	20
Tabela 4 - Proporção das capacidades evidenciadas pelas crianças de acordo com o estado nutricional de iodo da mãe.	21
adaptada ⁽⁴⁰⁾	21

Índice de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática da célula folicular tireoideia mostrando as principais etapas do transporte de iodo para dentro da célula e o seu papel na síntese das hormonas tireoideas ⁽¹¹⁾	13
Figura 2 - Fenótipo típico do cretinismo	16
Figura 3 - Número de países com carência de iodo nos anos de 2003, 2007 e 2011 ⁽³⁷⁾	22
Figura 4 - Estado Mundial Nutricional de iodo 2013	22

Lista de Abreviaturas

DDR: Dose diária recomendada

EFSA: European Food Safety Agency

ICCDD: International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders

INSRJ: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

NIS: Sodium Iodine Symporter

OMS: Organização Mundial de Saúde

QI: Quociente de inteligência

Tg: Thyroglobulin

TPO: Peroxidase tiroideia

TSH: Thyroid Stymulating Hormone

T3: Triiodothyronine

T4: Thyroxine

UIC: Urine iodine concentration

WHO: World Health Organization

Resumo

Uma ingestão adequada de iodo é essencial para a síntese tiroideia e para promover um normal metabolismo e consequente bom desenvolvimento do ser humano. O iodo está presente na água e em vários alimentos.

Durante a gravidez, a necessidade de aporte de iodo encontra-se aumentada sendo a mãe a única fonte desta substância. Nesta fase da vida da mulher as hormonas tiroideias desempenham um importante papel pois interferem no desenvolvimento do sistema nervoso central do feto. Uma baixa concentração de iodo durante a gestação pode ter efeitos prejudiciais e irreversíveis no desenvolvimento cognitivo do bebé, além de favorecer o aparecimento de bócio na mãe e no filho.

Os últimos estudos realizados nesta área em Portugal (“Iodine intake in Portuguese pregnant women: results of a countrywide study” e “Aporte do iodo nas crianças das escolas em Portugal”) concluem que, ao contrário do esperado inicialmente, a concentração de iodo nas grávidas em Portugal e na Europa é moderadamente insuficiente. Não sendo uma carência tão grave como se regista noutros continentes como em África, é importante corrigi-la pois a carência de iodo mesmo não muito acentuada pode ser nefasta para o humano.

Esta questão é um problema bastante atual, de grandes implicações no desenvolvimento intelectual da população e que ainda está pouco divulgada. Deve, por isso, ser feita uma intervenção adequada de modo a prevenir as complicações que podem advir da falta deste componente no organismo. Assim, esta dissertação surge com o propósito de realizar uma revisão da literatura nacional e internacional de modo a elaborar um documento elucidativo sobre a suplementação adequada de iodo durante a gravidez. A pesquisa de artigos foi feita essencialmente com recurso à base de dados PubMed.

Palavras-chave: gravidez, hormonas tiroideias, iodo, carência, nutrição, suplementação

Abstract

A good iodine intake is essential for the normal synthesis of thyroid hormones and promotes a normal metabolism and consequently a proper development of the human being. Iodine can be found both in the water and in various foods.

During pregnancy the need for iodine intake is increased and the mother is the baby's only source of this component. In this period of a woman's life, thyroid hormones play an important role by interfering in the development of the fetal central nervous system. A low concentration of iodine during pregnancy can have detrimental and irreversible effects on the cognitive development of the baby in addition to favoring the appearance of goiter both in the mother and the child.

The latest studies in this area in Portugal ("Iodine intake in Portuguese pregnant women: results of a countrywide study" and "Contribution of iodine in school children in Portugal") concluded that, opposite to what was expected at first, the concentration of iodine intake in Portugal and generally in Europe is moderately insufficient. Although not being as severe as seen in other continents such as Africa, it is important to correct these moderate shortages to avoid its harmful effects.

Iodine deficiency is a very current issue with major implications in the intellectual development but it is still not well known. It should therefore be designed an appropriate intervention as to prevent the complications that can result from the lack of this component in our body. Thus, this thesis comes with the purpose of conducting a review of national and international literature, using the PubMed database, on the adequate iodine supplementation during pregnancy.

Key words: pregnancy, thyroid hormones, iodine, deficiency, nutrition, supplementation

Introdução

O iodo é um micronutriente essencial para a síntese de hormonas tiroideias. Sem a sua presença as hormonas triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) não são produzidas na tiróide e a glândula começa a ter um mau funcionamento que afeta todo o organismo.

Tendo em conta dados da Sociedade Europeia de Tiroide, 1 em cada 10 portugueses possui doença tiroideia, ou seja, cerca de 10% da população nacional. São números preocupantes e que revelam uma patologia muito comum. Sabe-se que tem um maior predomínio sob o sexo feminino sendo a sua apresentação sobretudo sob a forma de hipotiroidismo ou hipertiroidismo. Após anos de investigação e observação de doentes tem-se vindo a concluir que a carência de iodo no organismo poderá ter uma relação direta com o aparecimento destas doenças endócrinas. A nível mundial estima-se que cerca de dois milhões de pessoas apresentam carência deste nutriente ⁽¹⁾.

Durante a gravidez as necessidades de iodo aumentam no sentido de manter um adequado funcionamento da tiróide tanto na mãe como no feto. A presença deste micronutriente é essencial para um bom desenvolvimento do bebé. Assim, destaca-se a pertinência e a importância de se detetar a carência materna de iodo numa fase precoce, mesmo antes da mulher engravidar de forma a ser possível proceder-se a uma suplementação profilática adequada ⁽²⁾.

Na última década tem-se registado uma grande evolução no que diz respeito ao aporte mundial de iodo sabendo-se que em 2007 cerca de 70% da população mundial estava de certa forma integrada nalgum programa público de suplementação de iodo sobretudo sob a forma de iodização do sal ⁽³⁾.

O objetivo principal desta dissertação é elaborar uma revisão de literatura nacional mas também internacional e respetiva redação de um documento elucidativo sobre a importância de uma adequada suplementação de iodo nas grávidas para o desenvolvimento da nossa população.

Com recurso à Pubmed foram selecionados artigos relativos aos dados mais recentes do aporte deste nutriente assim como as consequências da sua carência. São abordados também meios já utilizados por alguns países no sentido de se efetuar a suplementação de iodo na população portuguesa.

1- Considerações gerais

1.1 - O que é o iodo?

O iodo (do grego iodes, que significa violeta) é um elemento químico essencial que se apresenta na natureza no estado sólido e tem um aspeto negro e brilhante.

Foi descoberto em Maio de 1811 em França por um químico de nome Bernard Courtois enquanto preparava nitrato de potássio para o então exército de Napoleão. O iodo foi detetado pela primeira vez em experiências nas algas marinhas sendo identificado como um vapor de cor violeta. Este cientista cedo viu a sua investigação interrompida por falta de apoio financeiro. Anos depois, os químicos Humphry Davy e Gay-Lussax dedicaram-se a estudar a substância identificando-a como um novo elemento químico dando o crédito de tal descoberta a Courtois ⁽⁴⁾.

O iodo é um nutriente crucial para o bom funcionamento do nosso organismo e deve ser ingerido com regularidade na alimentação. Este elemento existe em variadas formas químicas que vão desde o iodeto (I^-), iodato (IO_3^-) até ao próprio iodo alimentar ⁽⁵⁾.

Tem um papel fundamental na saúde do Homem estando intimamente relacionado com o funcionamento tiroideu ⁽⁶⁾. As células da tiróide são as que têm a capacidade de captar iodo em maior quantidade, ficando armazenado e sendo utilizado para a síntese de hormonas tiroideias. O iodo é também absorvido, embora em muito menores quantidades, por outras células como o plexo coróide, glândulas salivares, mucosa gástrica, glândulas mamárias, ovários e células presentes no olho.

1.2 - Fontes de iodo

O iodo tem na natureza várias fontes como a água do mar e a própria terra assim como alimentos provenientes desses habitats. A principal fonte de iodo é atualmente o leite fazendo também parte da constituição de muitos outros alimentos como os peixes ou outros animais de água salgada ^(7,8). Está também presente na água potável. **(Tabela 1)**

Tabela 1 - Teor de iodo nos alimentos mais ricos em iodo

Alimentos	µg/100g
1g de sal iodado	10-40
Atum, cavala e ostra	50-60
Camarão	130
Bacalhau fresco	170
Sardinha e mexilhão	95-100
Algas para sushi	16
Batata cozida com casca	60
Frutos do mar	66
Espinafre	56

adaptado ^(5,6)

Qualquer alimento cuja produção seja feita próxima do mar é muito suscetível de conter iodo: espargos, sal, feijão, cogumelos ou abacaxi. Está presente nos frutos do mar, e até na manteiga proveniente de vacas que são criadas em terrenos no litoral. As algas são uma grande fonte de iodo, sendo difícil dizer com exatidão um valor único da concentração de iodo uma vez que este depende em grande parte da espécie da alga em questão.

É lógico pensar que alimentos provenientes de solos pobres em iodo vão ser uma espelho do seu habitat, sendo eles também uma fonte pobre de iodo. Os solos argilosos e aluviais são considerados aqueles com mais iodo estando em contraponto com os solos de granito que apresentam as menores quantidades deste componente ⁽⁵⁾.

O sal iodado utilizado usado na suplementação vai ser aprofundado noutro ponto desta revisão e é considerado a melhor fonte alimentar de iodo. Naturalmente, o sal doméstico não possui iodo, este é adicionado como forma de melhorar o aporte de iodo nas famílias.

O iodo está presente sob muitas outras formas: não devemos esquecer que faz parte da constituição de corantes alimentares, produtos de contraste para exames radiológicos e até de alguns medicamentos. Ainda o podemos encontrar na composição de produtos utilizados na agricultura como é o caso dos fertilizantes e desinfetantes utilizados na ordenha das vacas e de outros animais ⁽⁵⁾.

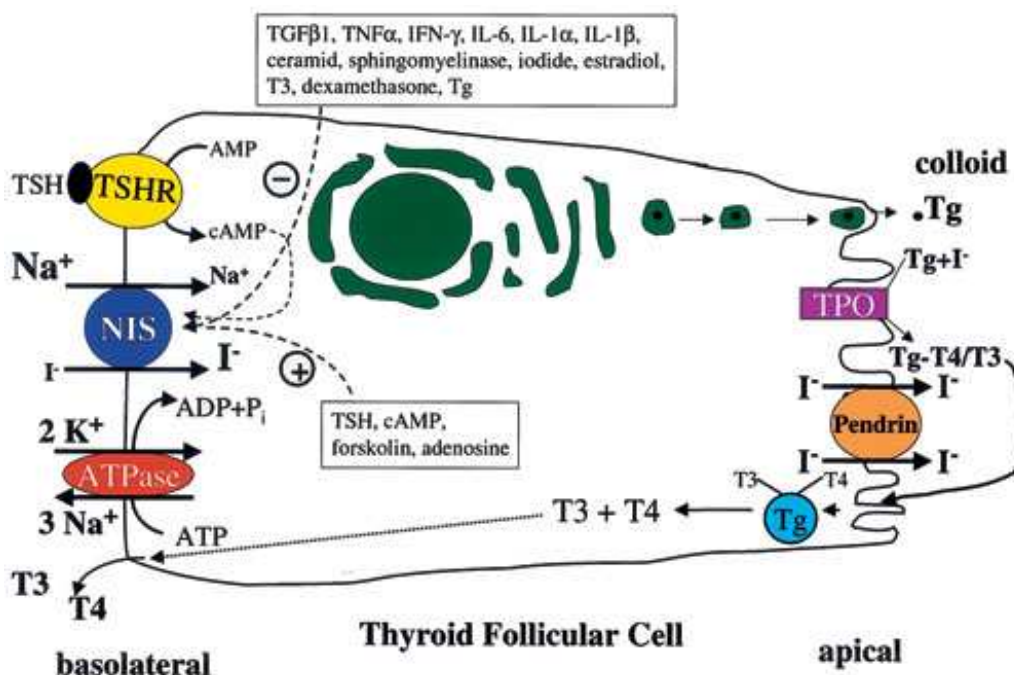
1.3 - Fisiopatologia do iodo no nosso organismo

O iodo entra nas células foliculares da tireóide sob a forma de iodeto. O seu transporte é feito juntamente com o sódio através de uma proteína transportadora de membrana – o NIS (*sodium Iodine symporter*). Esta glicoproteína transmembranar é responsável pelo transporte de dois cátions de sódio (2Na^+) para fora da célula folicular da tireóide por cada anião I^- que entra. A atividade do NIS é eletrogénica dependendo do gradiente de sódio gerado pela bomba Na^+/K^+ ATPase. O iodeto é transportado para o interior da célula contra um potencial eletronegativo mas a favor do gradiente eletroquímico gerado pelo ião Na^+ . Este transporte ocorre por um mecanismo ativo pois a célula possui um potencial de ação negativo. O I^- entra no citoplasma através de um transportador de nome pendrina e, já no folículo colóide, o iodeto é oxidado a iodo pela enzima peroxidase tiroideia (TPO). Uma mutação no gene deste transportador origina o Síndrome de Pendred ⁽⁹⁾ que se caracteriza por surdez neurossensorial congénita e bócio. O NIS atua como mediador da entrada de iodeto na célula sendo o primeiro passo na síntese de hormona tiroideia ⁽¹⁰⁾. Paralelamente a este processo a tiroglobulina esta a ser produzida no retículo endoplasmático da célula sendo secretada para o folículo colóide no lúmen da célula folicular.

A TSH (Thyroid stimulating hormone) produzida pela hipófise é a hormona responsável pela estimulação do NIS e pela consequente promoção do transporte do iodeto. Existe também outro mecanismo envolvido na regulação do NIS para além da concentração sérica da TSH: o mecanismo de auto-regulação do tireócito.

Neste mecanismo regista-se uma variação inversa da atividade do NIS relativamente ao conteúdo glandular do iodo. Já no interior da célula o iodeto vai-se difundir de acordo com o gradiente eletroquímico seguindo em direção ao espaço luminal. Posteriormente o I^- é transportado pela pendrina atravessando a membrana apical ⁽¹⁰⁾.

Figura 1 - Representação esquemática da célula folicular tiroideia mostrando as principais etapas do transporte de iodo para dentro da célula e o seu papel na síntese das hormonas tiroideias ⁽¹¹⁾.



(TPO= Thyroid Peroxidase; Tg= thyroglobulin; T3= triiodothyronine; T4= Thyroxine)

1.4 - Monitorização do iodo no nosso organismo

Perante a importância do iodo para o nosso desenvolvimento uma questão que se coloca é o facto de a população em geral desconhecer se ingere ou não a Dose Diária Recomendada (DDR) deste nutriente. É uma questão pertinente pois este cálculo torna-se difícil no dia-a-dia da população.

Outra questão que se coloca é o facto do iodo nem sequer ser referido na composição de algumas preparações comerciais ⁽⁵⁾. Aliás, atualmente, a tabela portuguesa de composição de alimentos publicada pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSRJ) não refere o teor de iodo dos alimentos.

Tendo sempre em conta as limitações inerentes ao processo pode-se tentar fazer um cálculo aproximado considerando as quantidades de sal iodado e incluir quantidades contidas nos alimentos que ingerimos assim como, se for o caso, suplementos vitamínicos.

Contudo, mesmo considerando tudo o que foi referido, a única forma de objetivar verdadeiramente a quantidade de iodo que ingerimos e verificar se esta se encontra dentro dos valores recomendados é através da determinação da concentração de iodo na

urina. A concentração de iodo na urina (*Urine Iodine Concentration - UIC*) é a medida utilizada para se averiguar o aporte de iodo dos indivíduos que realizam estudo analítico desta substância ⁽¹²⁾. Os grupos de estudo internacionais recomendam a média da UCI como o melhor indicador para averiguar a nutrição de iodo numa população ⁽¹³⁾.

De acordo com a OMS e a *International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders* (ICDD) ⁽¹⁴⁾ o aporte mínimo considerado suficiente para a população geral é de cerca de 100 µg/L. Assim, valores de CIU de 50-100µg/L indicam que estamos perante uma carência ligeira de iodo, valores compreendidos entre 25-50 µg/L definem carência moderada, e registos abaixo dos 25 µg/L admite-se que existe uma carência grave deste nutriente ⁽¹⁵⁾.

2 - A Importância do iodo na gravidez

O iodo é um micronutriente essencial para o ser humano sendo reconhecida a sua importante função como regulador das hormonas tiroideias. Uma ingestão inadequada desde elemento pode levar ao aparecimento de bócio ou interferir negativamente no desenvolvimento cognitivo do bebé ⁽¹⁶⁾.

As hormonas tiroideias têm diversas funções no nosso organismo participando ativamente no crescimento físico, neurológico, passando pela manutenção da temperatura corporal através da regulação do metabolismo basal do nosso organismo. Interferem também no metabolismo dos nutrientes sendo assim muito importantes para o funcionamento de vários órgãos vitais como o coração, fígado e rins.

Na gravidez, a necessidade de iodo aumenta com o aumento do metabolismo de todo o organismo ⁽¹⁷⁾. A fisiologia da tiroide sofre alterações importantes e no início da gravidez a produção de hormona tiroideia aumenta cerca de 50% ⁽¹⁸⁾. Como já foi referido numa fase precoce da gravidez o feto depende exclusivamente da mãe para receber hormona tiroideia que, por sua vez, permite um desenvolvimento cerebral adequado ⁽¹⁹⁾.

A tiróide do feto só se começa a desenvolver pela décima segunda semana, no entanto a produção de hormonas inicia-se numa fase mais tardia por volta da vigésima semana. Neste intervalo a tiroxina (T4) atravessa a placenta em pequenas concentrações mas é, mesmo assim essencial para o bebé. Uma outra causa para que as necessidades deste nutriente estejam aumentadas durante a gravidez é o facto de se registar um aumento da filtração renal glomerular o que resulta em maiores perdas do iodo ingerido ⁽¹⁸⁾.

Nesta fase do desenvolvimento, o cérebro do feto revela-se muito sensível a variações dos níveis da hormona tiroideia o que sucede no caso de a mãe não ter um

aporte adequado de iodo. Desta forma temos que um déficit de iodo leva a uma produção inadequada da hormona tiroideia durante a gravidez o que pode causar danos cerebrais irreversíveis na criança ⁽²⁰⁾.

Alcançar uma dose de ingestão ideal de iodo durante e mesmo antes da gravidez é um importante objetivo de saúde pública. Bleichrodt & Born citados por Zimmermann afirmam que, apesar de um grande avanço nos últimos 40 anos, o déficit de iodo continua a ser considerado a principal causa passível de prevenção de atraso mental nas crianças ⁽²¹⁾.

Nas últimas décadas tem havido muita investigação e algumas descobertas acerca dos benefícios e malefícios do iodo, ficando ainda muitas questões por responder.

2.1 - Efeitos da carência de iodo na gravidez

A carência de iodo é hoje considerado um problema de saúde pública e sabe-se que cerca de 2 biliões de pessoas que têm déficit deste nutriente, o que representa cerca de 35,2% da população mundial ⁽²²⁾. É um problema global tendo consequências ainda maiores quando se trata de uma mulher grávida pelos motivos já referidos anteriormente.

Segundo a OMS considera-se que uma mulher grávida deve ter um aporte diário de iodo de cerca de 200µg para que não haja carência deste micronutriente. Atualmente estão publicados estudos que nos permitem avaliar o déficit de iodo durante a gravidez.

(Tabela 2)

Tabela 2 - Classificação do déficit de iodo na gravidez

UI(µg/litro)	Ingestão de iodo
<150	Insuficiente
150-249	Adequada
250-499	Mais do que adequada
≥500	Excessiva

Adaptado da Ata Médica Portuguesa ⁽⁵⁾

Durante o primeiro trimestre de gravidez a mãe é a única fonte de hormona tiroideia que desempenha um papel essencial para as várias etapas do desenvolvimento cerebral do feto ⁽²³⁾. As consequências nefastas para a criança no caso de carência materna de iodo poderão ser várias que vão desde hiperatividade, distúrbios de atenção, bócio na mãe e no filho, a outras alterações mais graves e irreversíveis para o desenvolvimento do cérebro fetal ⁽⁵⁾.

Regista-se também uma relação entre a gravidade da carência e as consequências que daí podem advir. Ou seja, quanto maior a carência de iodo mais nefastas as consequências para a criança durante o seu desenvolvimento e que vão interferir na sua vida adulta. Nestas crianças que foram privadas de um aporte adequado de iodo durante a gestação verifica-se também um aumento da morbidade e mortalidade. As consequências da carência de iodo dependem da gravidade da própria hipotiroxinemia mas também do momento da gravidez em que esta se verifica ^(24,25,26).

A glândula tiróide é capaz de limitar ou aumentar o uso de iodo para a produção de hormonas tiroideias dependendo obviamente da disponibilidade de iodo no organismo. Ou seja, sabe-se que até um certo ponto a tiróide é capaz de compensar o desequilíbrio da concentração desse nutriente. O problema surge quando esta compensação começa a falhar como acontece no caso de haver um inadequado aporte de iodo e, neste cenário, podem surgir hipotiroidismo e danos cerebrais no feto.

O cretinismo endémico é considerado a consequência mais dramática do défice de iodo. Há dois tipos de cretinismo, embora sintomas das duas entidades possam ser vistos no mesmo doente: o mais comum é o chamado cretinismo neurológico que se manifesta por atraso mental, surdez e estrabismo; o outro é denominado mixedematoso ou cretinismo hipotiroideu, uma forma menos grave da expressão da doença ⁽²⁷⁾.



Figura 2 - Fenótipo típico do cretinismo

Sendo o cretinismo diagnosticado muitas vezes clinicamente (Figura 2) e, tendo em conta o grande espectro de apresentação da doença torna-se difícil identificar todas as crianças afetadas. Os casos mais graves que são sinalizados representam apenas a “ponta do iceberg” de muitos outros que ficam por diagnosticar em especial quando se trata de países pouco desenvolvidos. Por esse motivo a prevalência do cretinismo numa população não é um indicador sensível de um baixo aporte de iodo acabando por ter algum interesse histórico apenas naquelas populações que têm uma carência severa do nutriente.

É importante ter em conta que o cretinismo é causado sobretudo por um mau aporte de iodo durante a gravidez e durante a infância, ou seja o facto de serem encontrados indivíduos que sofram de cretinismo não nos dá indicação do estado nutricional da população naquele momento. Indica-nos sim que, na sua infância ou vida intrauterina, aquele indivíduo foi privado de um aporte adequado de iodo. De salientar

que o cretinismo é mais comumente diagnosticado na vida adulta, altura em que se torna clinicamente mais evidente ^(24,28).

Assim percebe-se que uma baixa ingestão do iodo esteja associada um risco aumentado de um baixo QI nas crianças em idades escolares. Esta associação está demonstrada em estudos nos quais as crianças apresentavam apenas uma carência moderada - o que nos deve manter alerta para este problema ⁽²⁹⁾.

2.2 - Efeitos do excesso de iodo na gravidez

Nos últimos anos tem havido muita discussão acerca da importância da suplementação de iodo ficando por vezes esquecido o facto de que o excesso de iodo no nosso organismo também tem efeitos adversos que devem ser considerados.

Ainda não foi estabelecido um teto para a concentração máxima de iodo que pode ser administrada sem causar danos no organismo. A *World Health Organization* (WHO) ⁽²²⁾ afirma que ingestões diárias de iodo que rondem os 500 µg não representam risco para a saúde do indivíduo mas a *European Food Safety Agency* (EFSA) defende que a ingestão diária tenha um limite de 600 µg. No entanto estes números têm por base apenas alguns estudos e esta questão necessita de mais aprofundamento de forma a se chegar a um consenso.

Estudos feitos em países que receberam suplementação de iodo dizem que a sobredosagem deste nutriente pode evoluir com alterações na função tiroideia causando hipotiroidismo devido ao efeito de Wolff-Chaikoff ⁽¹⁸⁾. Este efeito recebeu o nome dos investigadores que em 1948 publicaram um documento sobre os efeitos do iodeto de potássio em ratinhos. Os autores chegaram mesmo a afirmar que “A ligação orgânica do iodo na glândula tiroideia pode ser quase completamente bloqueada ao se elevar o nível crítico, o que para o rato equivale a cerca de 20-35%” ⁽¹⁶⁾. Desde esta publicação houve um declínio da utilização de iodo pela medicina. O aumento excessivo de iodo na tiróide suprimia a síntese de enzimas como a TPO levando a uma consequente redução da síntese de hormonas da tiróide. Para corroborar o efeito de Wolff-Chaikoff temos que fármacos que contêm iodo como a amiodarona podem ter como efeito uma supressão da tiróide causando hipotiroidismo ou hipertiroidismo ⁽⁶⁾.

O que mais tarde se percebeu foi que as doses utilizadas de iodeto de potássio por volta do ano de 1900 para tratar doenças do foro respiratório eram doses muito superiores à DDR. Seriam cerca de cinco mil vezes mais do que o recomendado o que equivalia a 770 µg de iodo diários ⁽⁶⁾. Wolff e Chaikoff foram muito criticados e o seu trabalho foi considerado, por alguns, uma fraude. A indústria farmacêutica produtora de

tiroxina beneficiou muito com esta divulgação pois os médicos começaram a ter receio de utilizar o iodo e as patologias tiroideias surgiram em maior número.

O hipertiroidismo causado por excesso de iodo denomina-se síndrome Jod-Basedow⁽³⁰⁾. Este efeito surge em doentes tipicamente originários de zonas geográficas onde o bócio endémico associado a défice de iodo é uma realidade e que posteriormente se encontram expostos a grandes quantidades de iodo. Pode ocorrer também em doentes que fazem medicação em que o iodo faz parte da sua composição como é o exemplo do antiarrítmico já referido e muito utilizado - amiodarona. Por norma este efeito não se verifica em indivíduos que anteriormente à exposição a iodo tinham uma boa função tiroideia.

Outros efeitos da ingestão excessiva de iodo podem passar pela cefaleia, acne, tumefação da glândula parótida e reações alérgicas. No entanto estes efeitos foram registados em doses muito superiores às recomendadas.

Braverman LE citado por Pearce afirma que, em regra, considera-se que o benefício que o feto retira de uma suplementação adequada é grande e que supera os riscos inerentes à suplementação desde que esta não seja excessiva.

3- Estado nutricional de iodo das grávidas

3.1- Situação/panorama em Portugal

Em Portugal há algumas áreas que durante algum tempo tiveram grande expressão do bócio endémico como consequência de um défice marcado de iodo. Castelo Branco, a serra algarvia e a região de Lisboa os exemplos mais evidentes. O estudo elaborado em Portugal em 2012⁽¹⁾ cita um estudo elaborado por Carvalho FD e Mendes H que nos dá a informação que em Castelo Branco foi iniciado um programa de iodização do sal que obteve, juntamente com a profilaxia silenciosa, muitos bons resultados conseguindo melhorar a prevalência da endemia de 50% para 9% de 1971 a 1977^(31,32).

Um estudo realizado nos anos 70 em Portugal sugeria uma secreção urinária média de creatinina de cerca de 70µg/g de alunos de escolas de Lisboa. Esses dados juntamente com informação do programa de *screening* de hipotiroidismo, que indicavam uma maior frequência de hipotiroidismo congénito em Portugal que nos restantes países europeus, levaram os investigadores a pensar que provavelmente a ingestão de iodo não estaria a ser adequada.

Em 1983 há o registo de uma CIU de 46µg/L em adultos o que revelava uma carência moderada deste nutriente nos anos 80 na capital portuguesa ⁽¹⁾. Por inexistência de outros estudos recentes em 2010 e 2012 foram elaborados estudos em Portugal que nos dão uma perspetiva mais atual do aporte nutricional de iodo da população portuguesa ⁽²³⁾.

O estudo elaborado pelo Grupo de Estudo da Tiróide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia tinha como objetivo avaliar se a quantidade de iodo ingerida pelas grávidas portuguesas durante a gestação era suficiente para que não houvesse repercussões no desenvolvimento cognitivo do bebé. Foram recolhidos dados de 17 maternidades de todo o Portugal continental e ilhas da Madeira e Açores. As mulheres grávidas incluídas no estudo não estavam a fazer qualquer tipo de suplementação com iodo. Os dados foram recolhidos entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2007.

O resultado do seu trabalho foi publicado ⁽²³⁾ tendo-se chegado a várias conclusões importantes. Primeiramente, as mulheres grávidas que residiam no interior do país revelaram uma maior carência de iodo do que as que viviam na zona litoral. Contrariamente ao esperado, nos hospitais dos arquipélagos da Madeira e Açores encontrou-se um valor significativamente menor do que aquele registado no interior de Portugal. A explicação deste grupo de estudos para tal revelação consiste principalmente nas condições climatéricas a que as ilhas do Atlântico estão expostas e na alimentação dos seus habitantes. Ao contrário do que se esperava da população de uma ilha, o consumo de peixe é baixo devido ao seu alto custo. Por outro lado, os solos são pobres em iodo devido a precipitação abundante. Agravando ainda mais esta situação e impossibilitando a existência de uma eventual profilaxia silenciosa está o facto de que a maioria dos alimentos como o leite, carne e vegetais serem obtidos da cultura dos solos locais já por si pobres em iodo.

O estudo revelou também que, ao comparar populações de grávidas com níveis de CIU idênticos, estes diminuía ao longo da gravidez. Tal facto foi explicado pelo desenvolvimento da placenta e do próprio feto provocar aumento da filtração renal sem que ocorra uma compensação adequada da ingestão de iodo. No entanto, não foi estabelecida nenhuma relação entre a gravidez numa idade precoce ou numa idade mais avançada no que diz respeito a valores de CIU.

O aporte de iodo nas grávidas continua a ser insuficiente para se atingir as doses pretendidas sendo necessária uma atualização dos valores recomendados. Esse mesmo estudo revela ainda percentagens preocupantes: cerca de 20% das grávidas apresentam níveis de iodo muito baixos e 46.9% das crianças entre os 6-12 anos de idade apresentam também níveis de iodo abaixo do valor recomendado.

3.2 - Panorama Mundial

Em 2002 e 2003 um estudo realizado *por Delange cita Vitti et al* afirmando que são cerca de 600 milhões de pessoas na Europa central e ocidental que vivem em regiões com carências de iodo que varia do moderado a grave ⁽²¹⁾.

A Suíça e os países nórdicos foram considerados países em que as grávidas tinham um aporte suficiente de iodo durante a gestação ⁽⁴⁶⁾. Na Suíça é visível o resultado de um programa de suplementação de iodo nas grávidas que teve início em 1992. **(Tabela 3)**

Outro aspeto interessante é que, para além da avaliação feita através UIC foram também recolhidos resultados de ecografias tiroideias elaboradas em vários países da Europa que foram de encontro ao panorama geral – o aporte de iodo não estava a ser otimizado havendo uma tendência generalizada para um défice de iodo por todo o continente Europeu. ⁽²¹⁾.

Tabela 3 - Thyrotropin concentrations in newborns (days 3 and 4 after birth) from eastern Switzerland measured before the increase in salt iodine concentration from 15 to 20 mg/kg (1992-1998) and after the increase (1999-2004)

	1992-1998	1999-2004
Iodine status of pregnant women	Mild iodine deficiency	Iodine sufficiency
Median urinary iodine in pregnant women (µg/L)	138	249
No. of newborns	259,035	218.665
Prevalence of thyrotropin > 5 mU/L in newborns (%)	2.9	1.7

adaptada ⁽²⁴⁾

Países que são identificados como tendo uma deficiência moderada do nutriente como a Irlanda, Alemanha, Bélgica, Itália e Dinamarca expressavam aumentos do volume da glândula tiroideia na ordem dos 14-30% enquanto os países com um aporte suficiente de iodo (Finlândia e Holanda) não registavam aumento valorizável da tiróide durante a gravidez (Berghout & Wiersinga, 1998; Glinoer, 2003).

O Reino Unido também é alvo de vários estudos em que destaco dois deles: um estudo ⁽⁴⁷⁾ de 1997 sugeria que o bócio endémico teria sido eliminado devido apenas a um aumento substancial do consumo de iodo pela população e que mesmo na ausência de um programa de suplementação este país havia resolvido o seu problema de saúde pública sendo considerado um sucesso. Contudo, dados recentes vieram contrariar estas

conclusões. Estes indicam haver um déficit de iodo no Reino Unido com repercussões importantes no QI das crianças ⁽⁴⁰⁾ e o que se pensava ser um país com um aporte moderado de iodo é agora mais um país que necessita de uma intervenção nesta área.

O estudo publicado no ano corrente ⁽⁴⁰⁾ tinha como objetivo verificar o efeito de uma ingestão inadequada de iodo na gravidez e a sua influência no desenvolvimento cognitivo das crianças no Reino Unido. Este estudo encontrou algumas evidências: uma baixa concentração de iodo nas mães está relacionada com um risco aumentado de uma diminuição no score do QI em crianças de 8 anos; a capacidade para ler e compreender também se mostrou diminuída em crianças de 9 anos. Concluiu-se também que uma proporção maior de crianças em que as mães tinham um aporte de iodo inferior a 150 µg/g apresentavam um desenvolvimento cognitivo não otimizado comparativamente com aqueles que nasceram de mães com um aporte de iodo igual ao superior a 150 µg/g. (Tabela 4)

Tabela 4 - Proporção das capacidades evidenciadas pelas crianças de acordo com o estado nutricional de iodo da mãe.

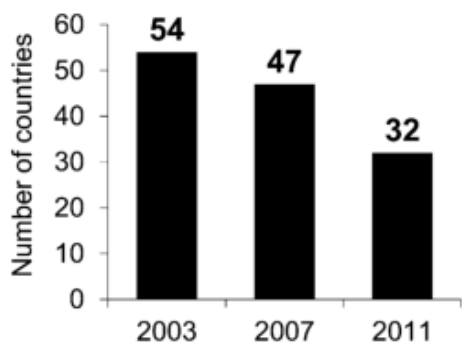
	URINARY IODINE-TO- CREATININE	
	<150 µg/g	≥150 µg/g
<u>IQ at age 8 years</u>	(n=646)	(n=646)
Verbal	186/646 (29%)	61/312 (20%)
Performance	184/646 (28%)	70/312 (22%)
Total	177/646 (27%)	65/312 (21%)
<u>Reading at age 9 years</u>	(n=646)	(n=646)
Words read per minute	170/611 (28%)	62/293 (21%)
Accuracy	178/612 (29%)	55/283 (19%)
Comprehension	182/612 (30%)	62/293 (21%)
Reading score	164/618 (27%)	54/293 (18%)

adaptada ⁽⁴⁰⁾

Os Estados Unidos da América até 1920 era um dos países em que se conhecia a existência de um aporte insuficiente de iodo. Seguindo o sucesso da implementação de sal iodado na Suíça, este país também adotou um programa de suplementação para toda a população conseguindo que a maioria esteja atualmente abrangida pelo mesmo. No entanto, sabe-se que esta suplementação não é universal e que, provavelmente, alguns grupos mais vulneráveis, como sendo as grávidas e mulheres a amamentar, possam ainda estar em risco de terem uma carência de iodo ⁽³⁶⁾.

Em 2011 o aporte de iodo era inadequado em 32 países, adequado em 69, mais do que adequado em 36 e excessivo em 11. Entre 2003 e 2007 o número de países com deficiência de iodo foi diminuindo ⁽³⁷⁾. (Figura 3)

Figura 3 - Número de países com carência de iodo nos anos de 2003, 2007 e 2011 ⁽³⁷⁾.



Dados obtidos de países como a Espanha, França e Bélgica revelam valores abaixo do recomendado para as grávidas e estudos que decorreram noutros países da Europa também são concordantes com os dados obtidos na população portuguesa. Dados do ano de 2013 referentes à população em geral de cada país e não particularmente às grávidas foram publicados pela ICCIDD ⁽¹⁵⁾ e estão presentes na figura 4.

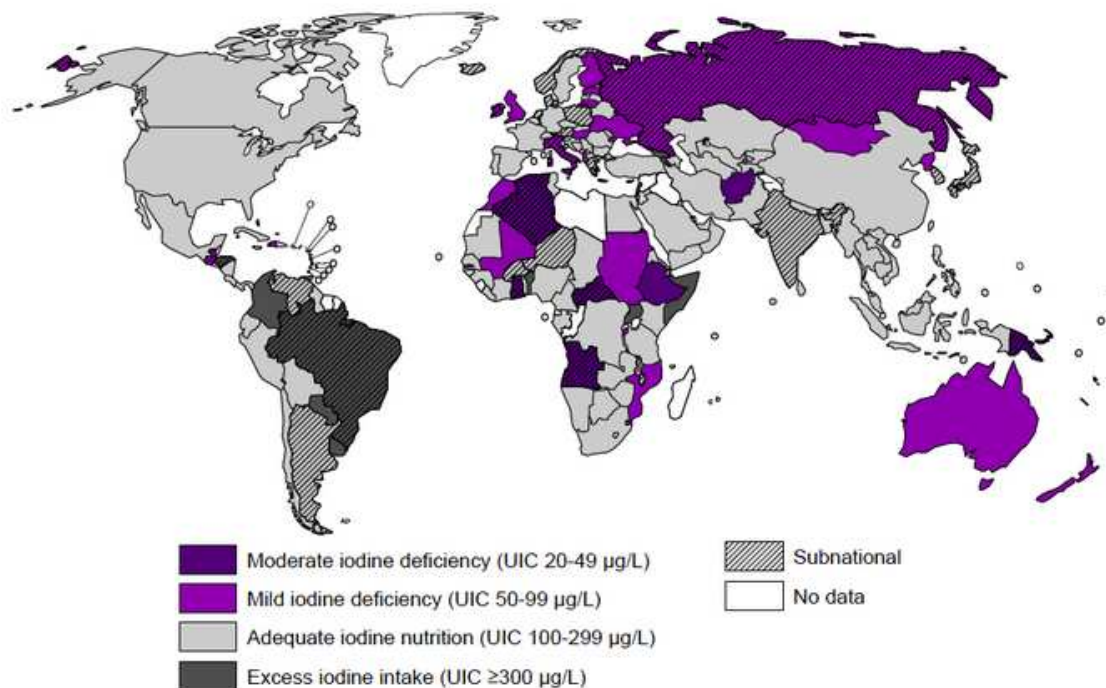


Figura 4 - Estado Mundial Nutricional de iodo 2013

4 - Prevenção da carência de iodo

4.1 - Suplementação de iodo nas grávidas

The International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders e a *American Thyroid Association and the Endocrine Society* recomendam a suplementação de iodo durante a gravidez e também durante a amamentação ⁽¹⁴⁾. Baseado nestas recomendações o grupo de estudos português também recomenda a suplementação das grávidas portuguesas durante o mesmo período de tempo incluindo a fase de amamentação.

Após conclusões do estudo elaborado em Portugal o grupo apresentou a recomendação de uma suplementação de iodo mais apertada para as grávidas definindo como necessidades diárias valores que variam entre 250-300 µg o que equivale aproximadamente a uma iodúria de cerca de 150 µg. Para isso propõe-se fazer a suplementação de iodo através de: multivitamínicos ⁽³⁸⁾ que o contenham em doses de 150-200 µg; utilização do próprio iodo presente na natureza ou utilizar também um suplemento que contenha os dois componentes juntos: ácido fólico e iodo.

Os benefícios da suplementação de iodo são reconhecidos mundialmente e vários estudos o sustentam ⁽³⁹⁾. Numa meta-análise de Bleichrodt sand Born citada por Zimmermann MB ⁽²⁴⁾, é demonstrado, por comparação de um grupo que apresentava um aporte suficiente de iodo e outro com défice de iodo, que os QIs do primeiro grupo eram superiores aos do segundo, em média mais 13.5 pontos.

Existem também estudos realizados em regiões pouco desenvolvidas e que apresentam carência grave de iodo. Michael B Zimmermann ⁽²⁴⁾ fez uma revisão de alguns estudos que decorreram no Zaire, Xinjiang (China), Peru, Equador e Nova Guiné. Em todos os estudos foi utilizado um grupo controlo que não recebia tratamento com iodo e outro grupo que incluía apenas mulheres grávidas que recebiam suplementação de iodo. Em todos eles se registou um benefício com a suplementação. São áreas com grande carência de iodo em que as crianças sofriam graves consequências como o cretinismo endémico na província chinesa de Xinjiang e na Nova Guiné.

Destas 5 regiões a que apresentou resultados mais evidentes foi, sem dúvida, a Nova Guiné. No final deste estudo concluiu-se que a suplementação de iodo tinha um papel tão importante para o desenvolvimento desta população que conseguiu reduzir drasticamente a incidência do cretinismo infantil nos anos seguintes. Os dados recolhidos do Zaire sugerem que mesmo uma suplementação de iodo efetuada já numa fase tardia da gravidez ainda poderá melhorar o desenvolvimento cognitivo das crianças. No

entanto, e como já foi referido, outros estudos sugerem um maior benefício quando essa suplementação é feita no início e até mesmo antes da gravidez.

Idealmente o aporte adequado de iodo deveria ser feito através de programas mundialmente implementados de iodização do sal evitando deste modo uma suplementação específica para grávidas e mulheres na amamentação ⁽⁴⁰⁾. Como foi referido ao longo deste artigo alguns países conseguiram atingir concentrações de iodo pretendidas recorrendo a adição de iodo na confeção de outros alimentos essenciais como o pão ou outros. O grande problema é que estudos realizados em áreas em que programas de suplementação já estão implementados e otimizados revelam que as grávidas podem mesmo assim continuar a estar em risco de carência de iodo que varia de média a moderada ^(18,41).

Assegurar que todas as mulheres grávidas em risco recebam uma suplementação adequada de iodo é um importante objetivo a atingir. No entanto, um grande limite de toda esta investigação em torno da suplementação de iodo reside no facto se a utilização de um grupo placebo será considerado em algum momento, ético. Por isso, o que se tem feito é utilizar grupos que não receberam tratamento e compará-los com aqueles efetivamente suplementados ⁽⁴²⁾.

4.2 - Iodização do sal

A iodização do sal é utilizada como medida de suplementação de iodo sendo atualmente a primeira estratégia a ser adotada pela maioria dos países que pretendem fazer um programa de suplementação de iodo ^(43,44,45). Trata-se, na prática de adicionar pequenas quantidades de iodo (30-100 mg de iodo por kg de sal) normalmente sobre a forma de iodeto de potássio ou potássio iodado ⁽²⁸⁾. É uma medida importante e que abrange facilmente toda a população mas que também apresenta algumas limitações.

Na própria industrialização do sal ou seja desde que é recolhido até ser vendido nos estabelecimentos comerciais há alguma perda de iodeto do sal. Tal acontece por vários motivos inerentes ao fabricante ou não como as próprias condições climatéricas do país em questão. Esta perda acontece mais nos países não industrializados onde a qualidade dos processos de embalagem, armazenamento e transporte decorrem em más condições ⁽²⁸⁾. Também há outra situação particular que é o caso dos países que não têm uma indústria desenvolvida como a Tanzânia ou outros países de África. Aqui a iodização do sal é feita manualmente, o que dificulta a implementação de programas de suplementação pois são distribuídas quantidades muito menores que não suprem toda a população ⁽⁴⁶⁾.

Mesmo nos países em que iodização do sal já se faz continua-se a registar um aporte inadequado de iodo nas grávidas sendo necessário repensar outros meios de suplementação com vista a se alcançar os valores recomendados ⁽⁴¹⁾. Por vezes, o sal iodado não está ao alcance de toda a população ou seja, algumas mulheres grávidas ou que pretendem engravidar não têm acesso a este tipo de recursos. Para isso é importante que cada País faça a recolha de dados da sua população para procurar encontrar a melhor forma de se fazer a suplementação de iodo eficaz. A meta a atingir prende-se na possibilidade de abranger grande parte da população ou os grupos mais vulneráveis como as grávidas ⁽²⁴⁾.

Na Nova Zelândia, país em que a sua população tem um aporte de iodo considerado abaixo do recomendado foi elaborado um estudo em 2012 que tinha como objetivo avaliar a eficácia de quatro intervenções possíveis para melhorar os níveis de ingestão de iodo na população. Nas conclusões deste estudo foi avaliado o impacto da suplementação nas mulheres grávidas. O que se fez foi adicionar 150 µg de iodo diários na sua alimentação. O valor estipulado incluía o fabrico de pão que era feito com 50mg de iodo/Kg ou com 100 mg/kg de sal iodado. Todas as participantes obtiveram, no final, um valor de iodo considerado adequado e nenhuma excedeu o limite superior tolerável ⁽⁴⁷⁾.

Por fim, um estudo elaborado na Bélgica concluiu que é possível reduzir o sal com vista a diminuir a prevalência da hipertensão arterial e simultaneamente reduzir o défice de iodo desde que o processo seja bem controlado. Deste modo torna-se possível atingir-se um equilíbrio não sendo necessário ingerir grandes quantidades de sal, pois isso poderia aumentar os níveis de tensão arterial. A implementação de programas de suplementação deve ter sempre uma componente social focando-se na educação da população para a importância de tal campanha assim como educar produtores, farmacêuticos, o pessoal do setor da saúde e, claro, os media que têm atualmente um papel importante na informação e divulgação ⁽⁴⁸⁾.

4.3 - Profilaxia Silenciosa

A profilaxia silenciosa tem-se vindo a implementar ao longo dos anos. Este termo diz respeito ao facto de haver uma globalização da cadeia alimentar, melhores vias de comunicação e melhor desenvolvimento socioeconómico da população.

Estas mudanças de comportamento e mentalidade têm também o seu papel importante na profilaxia da carência de iodo pois as condições de vida permitem à população ter uma alimentação mais cuidada e um melhor aporte nutricional.

Os meios de comunicação divulgam a informação e hoje há uma maior fatia da população melhor informada acerca da importância do iodo e isso faz com que cada vez mais pessoas se mantenham alerta e mais familiarizadas para os perigos inerentes à carência de iodo na gravidez. Desta forma as grávidas ou as mulheres que pretendem engravidar acabam por perceber a importância da suplementação de iodo para a sua saúde e para um bom desenvolvimento do feto.

Um estudo realizado na Bélgica no ano de 2000 concluiu que o déficit de iodo persistia na Bélgica e que a existência da profilaxia silenciosa não era suficiente para colmatar a carência. Os investigadores compararam a CIU de iodo obtido com a de um estudo realizado na mesma região no ano de 1997. Assim perceberam que a CIU teria passado de 55 µg/L para cerca de 80 µg/L. Tal indica que houve uma correção parcial da deficiência de iodo. Aqui profilaxia silenciosa teve o seu papel pois nenhum plano de suplementação de iodo havia sido implementado desde então. Mas ainda é necessário fazer mais, a profilaxia silenciosa é um passo importante mas não é suficiente na reposição de valores desejáveis do iodo no nosso organismo ⁽⁴⁹⁾.

Conclusão

O iodo sendo parte integrante das hormonas tiroideias tem um papel fundamental no bom desenvolvimento cerebral do feto. De salientar que a carência de iodo é, sem dúvida um problema que afeta de uma forma dramática uma grande parte da população mundial ⁽⁵⁰⁾. É importante proceder-se à suplementação em especial nos países menos desenvolvidos que sofrem consequências mais graves como o cretinismo.

Cada país tem as suas necessidades específicas e deve ser analisado individualmente. A iodização do sal é considerada a medida mais abrangente para se proceder a suplementação de iodo nas grávidas. O teste ideal para monitorizar o iodo no nosso organismo ainda não existe. Teria uma boa relação custo-eficácia, uma boa sensibilidade e seria facilmente acessível. Isto reforça a necessidade de haver mais estudos para se fazer uma suplementação segura. Esta suplementação deve ser feita antes, no decorrer da gravidez e, também, posteriormente durante a amamentação ⁽⁵¹⁾.

Vários estudos já foram realizados nesta área mas fica ainda a sensação da necessidade de mais informação ^(18,24,52), mais estudos para que a suplementação seja feita de uma forma correta mas também segura não tendo ela consequências negativas para as grávidas e crianças. O QI das crianças não pode de forma alguma ser afetado por um défice de iodo, pois esta é, de facto, a primeira causa passível de prevenção de atraso mental nas crianças.

Referências Bibliográficas

1. Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, Carrilho F, Jacôme de Castro J, Santana Lopes M, Cardoso J, Carvalho A, Oliveira M. J, Reguengo H, Borges F, e Grupo de Estudos da Tiroide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (2012). *Iodine Intake in Portuguese School Children*; *Ata Med Port*, 25(1) 29-36
2. Luton D, Alberti C, Vuillard E, Ducarme G, Oury JF, Guibourdenche J; *Iodine deficiency in northern Paris Area: Impact on fetal Thyroid Mensuration*. *Plos one* Feb 2011|volume 6| issue 2|e14707
3. Laurberg P, Andersen S, Bjarnadóttir R I, Carlé A, Hreidarsson AB, Knudsen N, Ovesen L, Pedersen IB, Rasmussen IB (2007). *Evaluating iodine deficiency in pregnant women and young infants – complex physiology with a risk of misinterpretation*; *Public Health Nutrition*, 10, 1547-1552
4. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009
5. Santana ML, Jàcome de Castro J, Marcelino M, Oliveira MJ, Carrilho F, Limbert E, grupo de Estudos da Tiroide. Iodo e tiroide: o que o clínico deve saber. *Acta médica Port* 2012 Maio-Junho; 25 (3): 174-178
6. Morell SF; *Um Grande Debate sobre o Iodo – tradução Peixoto J. C. B.*; *Wise traditions in Food, Farming and the Healing Arts*, Weston A. Price Foundation, 2009
7. Smyth et al; *Maintenance of iodine intake*; *Thyroid Research* 2013
8. Johner et al; *Iodine status in preschool children and evaluation of major dietary iodine sources: a German experience*. *Eur J Nutr* 2012
9. Rubio IGS et al; *Hipotiroidismo Congénito: recentes avanços em Genética Molecular*; *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2002; vol 46
10. Vaisman et al; *Enzimas Envolvidas na Organificação Tireoideana do Iodo*; *Arq Bras Endocrino Metab* 2004;vol 48,nº 1: 9-15
11. Spitzweg C, Morris JC; *Sodium Iodide Symporter and Thyroid*; *Hormones* 2002; 1:22-34

12. Rostami et al; Evaluation of Accessibility of Iodinated salt and nutritional iodine status during pregnancy; Iranian J Publ Health 2012; 56-60
13. Gnat et al; Fast colometric method for measuring urinary iodine. Clinical Chemistry 2003; 49:186-188
14. The International Council for the Control of Iodine Deficiency disorders (ICCIDD), 2011
15. World Health Organization, United Nations Childrens Fund, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders 2007. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*; 3rd edition. Geneva WHO 2007.
16. Morraele de Escobar et al; Role of thyroid hormone during early brain development; European Journal of Endocrinology 2004
17. Stagnaro-Green et al; Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 2011; 21:1081-125
18. Pearce EN; Monitoring and effects of iodine deficiency in pregnancy: still an unsolved problem? European Journal of Clinical Nutrition 2013, 1-4
19. Morreale de Escobar et al; Effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and the brain in fetal rats: the role of the maternal transfer of thyroxine; The American Journal of Clinical nutrition 1993; 57:280-285
20. 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; Volume 19 n.2, 2009
21. Zimmermann M, Delange F; Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. European Journal of Clinical Nutrition 2004; 58:979-984; Nature Publishing Group
22. Foo et al; Local versus WHO/ International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders-recommended thyroid volume reference in the assessment of iodine deficiency disorders; European Journal of Endocrinology 1999; 140:491-497
23. Limbert et al. *Iodine intake in portuguese pregnant women: results of a countrywide study*; Eur J Endocrinol 2010; 163(4): 631-635

24. Zimmerman MB; *Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review*; The American Journal of Clinical Nutrition
25. Morreale de Escobar et al; *Is Neurophysiological Development related to maternal Hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?*; The Journal of clinical endocrinology & metabolism 2000
26. Negro et al; *Hypothyroxinemia and pregnancy*; Endocr Pract 2011
27. Skeaff SA; *Iodine Deficiency in pregnancy: the effect on Neurodevelopment in the Child*; Nutrients 2011; 3:265-273
28. Report of a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD. *Indicator for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Programmes* 1992
29. Lucatero et al; *Iodine deficiency and its association with intelligence quotient in school children from Colima, Mexico*; Public Health Nutrition. 11:690-698
30. El-Shirbiny et al; *Jod-Basedow Syndrome Following Oral Iodine and Radioiodinated-Antibody Administration*. J Nucl Med 1997
31. Carvalho FD; *Endemia de bócio no Concelho de Oleiros. Avaliação dos resultados da profilaxia*. Castelo Branco. Delegação de saúde de Castelo Branco, 1977
32. Mendes H, Zagalo-Cardoso JA. *Estudo Epidemiológico da prevalência de bócio endêmico em oleiros*. Act Med Port 2002; 15(2):101-111
33. Gunnarsdottir I, Dahl L; *Iodine intake in human nutrition: a systematic literature review*; Food & Nutrition research 2012
34. Phillips DI; *Iodine, milk and the elimination of endemic goiter in Britain: the story of an accidental public health triumph*; Journal of Epidemiology and Community Health 1997; 51:391-393
35. Bath SC, Street CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP; *Effect of inadequate iodine status in Uk pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)*; Publish Online May 22/2013
36. Leung et al; *History of U.S. iodine fortification and Supplementation*; Nutrients 2012; 4:1740-1746
37. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB; *Global Iodine status in 2011 and trends over the past decade*. J Nutr 2012; 142:744-50

38. Clifton et al; The Impact of iodine supplementation and bread fortification on urinary iodine concentrations in a mildly iodine deficient population of pregnant women in South Australia; Nutrition Journal 2013
39. Morse NL; Benefits of Docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin D and iodine fetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation; Nutrients 2012; 4:799-840
40. Wu et al; Variable iodine intake persists un the context of universal salt iodization in China; The Journal of Nutrition 2012; 142:1728-1734
41. Iodine intake and thyroid function in pregnant women in a private clinical practice in Northweterm Sydney before mandatory fortification of bread with iodized salt; Journal of Thyroid research 2012
42. Pearce EN; What do we know about Iodine Supplementation in Pregnancy?; J Clinic Endocrinology Metabolism 2009; 3234-3237
43. Fisher et al; Iodine status in late pregnancy and psychosocial determinants of iodized salt use in rural northern Viet Nam; Bull World health Organ 2011; 813-820
44. DePaolli et al; Improved iodine status in Tasmanian schoolchildren after fortification of bread: a recipe for national success; MJA 2013; 492-494
45. Zou et al; Iodine Nutrition and the prevalence of thyroid disease after salt iodization: a cross-sectioal survey in Shangai, a coastal area in China; Plos one July 2012
46. Assey et al; Tanzania national survey on iodine deficiency: impact after twelve years of salt iodation; BMC public health 2009
47. Schierr S, Cressey PJ, Thompson BM; Predictive modeling of interventions to improve iodine intake in New Zeland; Public Health Nutrition New Zealand 2012
48. Vandevjvere S; Sodium reduction and the correction of iodine intake in Belgium; Archives of public health 2012
49. Delange F et al; Silent iodine prophylaxis in Western Europe only partly corrects iodine deficiency; the case of Belgium; European Journal of Endocrinology 2000; 189-196
50. Knobel M, Medeiros-Neto G; Moléstias Associadas à carência crónica de iodo; Arq Bras Endocrinol Metab 2004; 48:53-61

51. Iodine Supplementation for pregnant and breastfeeding women – NHMRC. January 2010
52. Fuse et al; Iodine Status of Pregnant and Postpartum Japanese Women: effect of iodine intake on Maternal and Neonatal Thyroid Function in iodine-sufficient area; J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:3846-3854