

Suplementação em iodo durante a gravidez – impacto no neurodesenvolvimento infantil?

Iodine supplementation in pregnancy – impact on infant neurodevelopment?

Carla Mendes Pereira*, Ana Catarina Marques*

Unidade de Saúde Familiar Fafe Sentinela

Abstract

Objective: Review the available evidence of iodine supplementation impact on infant neurodevelopment during pregnancy.

Methods: Research of meta-analysis (MA), systematic reviews (SR), original studies (OS), and clinical guidance standards (NOC), in English and Portuguese, published between 01/2003 and 05/2013 in Pubmed/Medline, sites of evidence-based medicine and in Portuguese Medical Journals Index, using the MeSH terms: iodine; pregnancy; child; neurodevelopment. For the assessment of levels of evidence (NE) and assignment of forces recommendation (FR) the SORT (Strength of Recommendation Taxonomy) scale of American Family Physician was used.

Results: Nineteen articles were found, of which 6 were selected: 3 OS, 1 SR and 1 NOC. Two OS (both NE 1) reported no statistically significant relationship between iodine supplementation during pregnancy and child neurodevelopment. The SR (NE 1) and one OS (NE 2) reported an association between iodine supplementation during pregnancy and neurocognitive performance improvement in children. The WHO/UNICEF NOC (FR A) recommends supplementation with 250 g/day of iodine to all pregnant women.

Conclusion: The available evidence has shown that iodine supplementation during pregnancy has benefits in infant brain development (Strength of recommendation B). Further studies are necessary to assess safety and long-term effectiveness before this measure's systematic implementation of this measure.

Keywords: Iodine; Pregnancy; Child; Neurodevelopment.

INTRODUÇÃO

O iodo é um oligoelemento essencial à vida¹. É obtido através de fontes exteriores ao organismo, nomeadamente através da alimentação, e desempenha um papel determinante na biossíntese das hormonas tiroideias (tiroxina- T4 e triiodotironina- T3)². As hormonas tiroideias são responsáveis pela regulação do metabolismo celular, sendo cruciais no crescimento e desenvolvimento multiorgânico, e em particular do sistema nervoso².

Durante a gravidez as necessidades de iodo estão aumentadas pelo aumento da necessidade de tiroxina para manter o metabolismo materno, pelo transferência de iodo e tiroxina para o feto e pelo aumento da depura-

ção renal da grávida. O feto inicia a síntese de hormonas tiroideias de forma significativa a partir do segundo trimestre de gestação³. Se o aporte alimentar de iodo, através de alimentos ricos neste oligoelemento (peixe, leite e derivados e produtos hortícolas), antes e durante a gestação, for adequado, a reserva existente é suficiente para fazer face ao aumento da necessidade destas hormonas durante a gestação³. Porém, se existir carência grave em iodo durante a gestação, verifica-se hipotiroidismo materno e fetal, com repercussões graves no crescimento e desenvolvimento, podendo causar, na sua forma mais severa, cretinismo na infância⁴.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a carência em iodo uma das principais causas mundiais evitáveis de doenças mentais e do desenvolvimento, estimando-se que cerca de 13% da população seja afetada por doenças causadas pela carência deste mi-

*M.D., Unidade de Saúde Familiar Fafe Sentinela

cronutriente⁵. A nível europeu, existe evidência científica da existência de carência em iodo, ligeira a moderada⁶. Em Portugal, alguns estudos revelam carência em iodo, sobretudo em populações vulneráveis (grávidas e crianças)^{4,7}.

Apesar da deficiência severa em iodo na gravidez estar inequivocamente associada a pior desenvolvimento neurocognitivo na infância, ainda não está estabelecida a relação entre a suplementação em iodo durante a gravidez, a função tiroideia e o neurodesenvolvimento infantil, razão pela qual a suplementação em iodo durante a gravidez permanece um tema controverso, sobretudo em áreas de deficiência em iodo ligeira a moderada^{8,9}.

O objetivo do presente estudo foi rever a evidência disponível sobre o impacto da suplementação em iodo durante a gravidez no neurodesenvolvimento infantil.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa sistemática de normas de orientação clínica, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos originais, publicados entre 01/2003 e 05/2013, nas bases de dados *Pubmed/Medline*, sítios de medicina baseada na evidência e *Índex de Revistas Médicas Portuguesas*, utilizando os termos MeSH: *iodine; pregnancy; child; neurodevelopment*.

Os critérios definidos para a inclusão de artigos nesta revisão foram: a) População: mulheres grávidas sem patologias conhecidas; b) Intervenção: suplementação em iodo durante a gravidez; c) Comparação: ausência de suplementação em iodo durante a gravidez; d) Resultado: impacto no neurodesenvolvimento infantil. Excluíram-se os artigos em que se verificava discordância com o objetivo da revisão, não cumprimento dos critérios de inclusão e os artigos repetidos.

Para a avaliação dos níveis de evidência (NE) e atribuição de forças de recomendação (FR) foi utilizada a escala SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*) da *American Family Physician*.

RESULTADOS

Da pesquisa inicial obtiveram-se dezanove artigos, dos quais cinco artigos^{5,10-13} cumpriam os critérios de inclusão. Destes, três artigos representam estudos originais (EC) (Quadro I), uma norma de orientação clínica (Quadro II) e uma revisão sistemática (Quadro III).

Foi atribuído nível de evidência 1 aos estudos de *Velasco et al*¹⁰ e *Murcia et al*¹¹, ambos estudos originais individuais, com intervalo de confiança estreito, população de dimensão significativa e com metodologia e resultados bem descritos e compreensíveis.

O primeiro estudo, de *Velasco et al*¹⁰, foi conduzido numa área de moderada deficiência em iodo. Neste estudo um grupo de grávidas (G1; n=133) recebeu suplementação com 300µg de iodeto de potássio a partir do primeiro trimestre de gestação até ao final da lactação, existindo um grupo controle (G2; n=61) em que essa suplementação não se verificou. A avaliação do neurodesenvolvimento infantil ocorreu entre os 3 meses e os 18 meses de idade, utilizando para tal a *Bayley Scales of Infant Neurodevelopment*, que incluiu a *Mental Development Scale* (MDS), a *Psychomotor Development Index* (PDI) e a *Behavior Rating Scale* (BRS). Este estudo concluiu que o grupo de crianças cujas mães receberam suplementação com iodeto de potássio apresentava melhor pontuação na escala PDI ($p=0,02$), contudo não existiram diferenças estatisticamente significativas no neurodesenvolvimento infantil, entre o grupo suplementado e o grupo não suplementado em iodeto de potássio, avaliado pela escala MDI. Como limitações deste estudo, trata-se de um estudo não controlado e não duplamente cego e as crianças foram avaliadas em idades diferentes nos dois grupos (5,5 meses no grupo suplementado *vs* 12,4 meses no grupo controle).

O segundo estudo, de *Murcia et al*¹¹, foi realizado em três regiões de deficiência ligeira a moderada em iodo. A amostra foi estratificada em três grupos: um grupo com média de aporte em iodo <100 µg por dia (G1; n=675), um grupo com média de aporte em iodo de 100-149 µg por dia (G2; n=228), e um terceiro grupo com média de aporte em iodo superior a 150 µg por dia (G3; n=598). O cálculo do aporte em iodo foi realizado através da avaliação da ingestão alimentar e da suplementação diária em iodo/multivitamínicos contendo iodo. O valor médio do aporte foi posteriormente confirmado através da concentração urinária de iodo. A avaliação do neurodesenvolvimento infantil ocorreu entre as idades de 12 meses e 30 meses (média de 16 meses), utilizando para tal a *Bayley Scales of Infant Neurodevelopment*, que incluiu a *Mental Development Scale* (MDS) e a *Psychomotor Development Index* (PDI). Este estudo mostrou que o aporte materno em iodo não se associa a melhores resultados do neurodesenvolvimento infantil. Pelo contrário, em duas das regiões em estudo verificou-se um maior risco de diminuição do PDI nas crianças cujas mães receberam aporte em iodo su-

| QUADRO I. ESTUDOS ORIGINAIS | | | | | |
|--|---------------|---|---|---|----|
| Referência | População (n) | Intervenção | Método de avaliação infantil | Conclusões | NE |
| Velasco I et al. 2009 ¹⁰ | 194 | Grupo 1: Suplementação com 300µg/dia de iodeto de potássio a partir do 1º trimestre de gestação (n=133) Grupo 2: Ausência de suplementação (n=61) | <i>Bayley Scales of Infant Development Mental Development Index (MDI)</i> <i>Psychomotor Development Index (PDI)</i> <i>Behavior Rating Scale (BRS)</i> | PDI G1: 108.7 vs PDI G2: 102.6 ($p = 0.02$). MDI sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos | 1 |
| Murcia M et al. 2010 ¹¹ | 689 | Aporte médio em iodo: Grupo 1: <100 µg/dia (n=675) Grupo 2: 100-149 µg/dia (n=228) Grupo 3: >= 150 µg/dia (n=598) | <i>Bayley Scales of Infant Development Mental Development Index (MDI)</i> <i>Psychomotor Development Index (PDI)</i> | Suplementação com >= 150 µg/dia de iodo associou-se a um maior risco de diminuição do PDI (OR=1,7) MDI sem diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos | 1 |
| Berbel P et al. 2009 ¹² | 345 | Suplementação com 200 µg/dia de iodeto de potássio a partir de diferentes idades gestacionais: Grupo 1: a partir de 4-6 semanas (n= 92) Grupo 2: a partir de 12-14 semanas (n= 102) Grupo 3: Ausência de suplementação (n=151) | Escala de Brunet-Lézine | Quociente de Brunet-Lezine: G1:101.8 vs G2: 92.2 ($p<0.05$) ou G3: 87.5 ($p<0.001$) | 2 |

| QUADRO II. NORMA DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA | | | |
|--|-------------------|---|----|
| Referência | População | Recomendação | FR |
| WHO/ Unicef, 2007 ⁵ | Mulheres grávidas | Suplementação com 250µg/dia de iodo durante a gravidez e lactação | A |

perior a 150 µg/dia (OR=1,7). A avaliação pela escala MDI não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os vários grupos. Estudo duplamente cego e com controlo de variáveis de confundimento.

Ao estudo de *Berbel et al*¹² foi atribuído nível de evidência 2. Este estudo, estratificou a amostra em três grupos, suplementando todos os grupos com 200µg de iodo por dia, a partir de diferentes idades gestacionais até ao fim da lactação. Para o primeiro grupo (G1; n= 92) foram selecionadas grávidas entre a 4ª e a 6ª semana de gestação com doseamento de hormona

T4>0,92ng/dL (>Percentil 20) , para o segundo e para o terceiro grupo foram selecionadas grávidas com doseamento de hormona T4 < 0,83ng/dL (<Percentil 10) entre a 12ª e a 14ª semana de gestação para o segundo grupo (G2; n=102) e perto do termo para o terceiro grupo (G3; n= 151). Neste estudo foi aplicada a escala de Brunet-Lézine para avaliação do neurodesenvolvimento infantil a todas as crianças aos 18 meses. Verificou-se um melhor desempenho neurocognitivo infantil com a suplementação numa fase precoce da gravidez, não existindo contudo diferenças estatística-

QUADRO III. REVISÃO SISTEMÁTICA

| Referência | N | Intervenção | Método de avaliação infantil | Resultados | NE |
|---|--|---|--------------------------------|--|----|
| Bougma et al. 2013 ¹³ | 1EC aleatorizado/ /controlado | G1:Suplementação pré-concepcional com dose única de 95-950mg de óleo iodado (n=35) vs. G2:Placebo (n=46) | Brunet-Lézine e Stanford-Binet | G1 (80±12) G2 (75±12) Sem diferenças estatisticamente significativas | 1 |
| | 1 EC aleatorizado/ /controlado | G1:Suplementação o 2º e 3º trimestre com dose única de 475mg de óleo iodado (n=39) vs. G2:Placebo (n=36) | Brunet-Lézine | G1 (115±3) G2 (103±4) (p<0.01) | |
| | 1EC não aleatorizado/ /não controlado | G1:Suplementação antes ou no início da gestação com dose única de 950mg de iodo (n=72) vs. G2:Placebo (n=155) | Gesell | G1 (92.77) G2 (89) Sem diferenças estatisticamente significativas | |
| | 1EC não aleatorizado/ /não controlado | G1:Suplementação entre o mês zero e o 5º mês de gestação com dose única de 950mg de iodo (n=183) vs. G2:Placebo (n=400) | Gesell | G1 (89.7) G2 (87.4) Sem diferenças estatisticamente significativas | |

mente significativas entre o segundo e o terceiro grupo. Uma limitação deste estudo é o pequeno número de crianças avaliadas, com menos de vinte crianças em cada grupo. Por outro lado, as diferenças hormonais entre os grupos, nomeadamente com o primeiro grupo a apresentar doseamentos superiores de hormonas tireóideas pode influenciar os resultados.

À norma de orientação clínica, publicada pela OMS conjuntamente com a Unicef⁵ foi atribuída força de recomendação A. Esta norma recomenda a suplementação com 250µg/dia de iodo a todas as grávidas e mulheres em fase de aleitamento materno, preconizando também o consumo universal de sal iodado de forma a melhorar o nível basal nutricional em iodo da população.

A revisão sistemática de *Bougma et al*¹³ avaliou a relação entre o iodo e o desenvolvimento mental de crianças com idade menor ou igual a 5 anos, reportando benefício no neurodesenvolvimento infantil com a suplementação materna em iodo. Desta revisão foram excluídos os artigos já referidos e os artigos cuja metodologia não incluía a suplementação materna em iodo ou com suplementação infantil em iodo concomitante.

Foram incluídos dois estudos aleatorizados, controlados e duplamente cegos, ambos realizados em áreas de carência grave em iodo. No primeiro estudo, um

grupo (G1; n= 35) recebeu uma dose única pre-concepcional de suplementação em iodo (95-950mg de óleo iodado) vs placebo (G2; n=46). As crianças foram avaliadas entre os 0 e os 5 anos através das Escalas de Brunet-Lézine e Stanford-Binet e não se verificou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. O segundo estudo, um grupo (G1; n=39) incluiu mulheres suplementadas com dose única de 475mg de óleo iodado durante o segundo e terceiro trimestre vs placebo (G2; n=36). As crianças foram avaliadas entre os 4-23 meses, através da Escala de Brunet-Lezine. Este estudo concluiu que a suplementação durante o segundo e terceiro trimestre de gestação se associava a melhores resultados no neurodesenvolvimento infantil (p<0,01).

Foram ainda incluídos da revisão dois estudos não aleatorizados e não controlados, ambos desenvolvidos numa área de deficiência severa em iodo. O primeiro estudo incluiu um grupo de grávidas suplementadas antes ou durante a gestação com uma dose única de 950mg de iodo (G1: n=72) e um grupo controlo (G2; n=155). O desenvolvimento neurocognitivo foi avaliado aos 9,13 e 18 meses através da escala de Gesell. Este estudo concluiu não existirem diferenças estatisticamente significativas no neurodesenvolvimento das crianças dos dois grupos. O segundo estudo incluiu um

grupo de grávidas suplementadas com dose única de 950mg de iodo desde o início da gestação até ao 5º mês de gestação (G1: n=183) e um grupo controlo (G2; n=400). O desenvolvimento neurocognitivo foi avaliado entre os 3 e os 60 meses através da escala de Gesell. Este estudo concluiu não existirem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

CONCLUSÕES

O reduzido número de estudos encontrados apresenta elevada heterogeneidade, sobretudo em termos metodológicos, relativamente à dose de iodo utilizada na suplementação e quanto ao início e duração da intervenção. Também as escalas de avaliação do desempenho neurocognitivo infantil utilizadas e o período de avaliação do neurodesenvolvimento infantil diferiram entre os vários estudos.

Em conclusão, a evidência disponível demonstrou que a suplementação com iodo durante a gravidez apresenta benefício no neurodesenvolvimento infantil (Força de recomendação B), contudo são necessários mais estudos cientificamente rigorosos, com metodologia mais homogénea e maior poder estatístico que avaliem a segurança e a efetividade a longo prazo, antes da implementação sistemática desta medida.

NOTA

Após a realização desta revisão, a Direção-Geral da Saúde emitiu uma Orientação acerca do aporte de iodo em mulheres na pré-conceção, gravidez e amamentação, recomendando a suplementação diária com 150--200µg de iodeto de potássio a todas as mulheres desde a pré-conceção até ao final do aleitamento materno exclusivo, salvo contra-indicação médica para o aporte de iodo.

CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram ausência de conflitos de interesses e financiamento do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vaidya B, Poppe K, Rovet J. Thyroid and Pregnancy. *Journal of Thyroid Research* 2011; 10:4061.

2. Escobar G, Rey M. Role of Thyroid hormone during early brain development. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151:25-37.

3. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Alvarez-Pedredol M, Bolumar F, Vioque J, Basterrechea M, Blarduni E, Ramón R, Guixens M, Foradada C, Ballester F, Ibarluzea J, Sunyer J. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology* 2010; 21:62-69.

4. Costeira MJ, Oliveira P, Ares S, Escobar G, Palha J. Iodine Status of pregnant women and their progeny in the Minho region of Portugal. *Thyroid* 2009; 19:157-162.

5. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. Third edition. Genève. 2007.

6. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocrine reviews* 2009; 30:376-408.

7. Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, Castro J, Carrilho F, Oliveira M, Reguengo H, Borges F. Iodine Intake in Portuguese Pregnant Women: Results of a Countrywide Study. *European journal of Endocrinology* 2010; 163: 631-635.

8. Christina D, Pearce E. Dietary Iodine Pregnancy and postpartum. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2011; 54: 459-470.

9. Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodríguez A, Berrio M, Gutierrez-Repiso C, Carreira M, Moreno A, García-Fuentes E, Soriquer F. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *British Journal of Nutrition*. 2013. 10:1-9.

10. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela J, García-Fuentes E, Sanchez B, Garriga M, Fernandez M, Rodriguez A, Caballero F, Machado A, Romero S, Anarte M, Soriquer F. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J. Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 3234-3241.

11. Murcia M, Rebagliato M, Alvarez-Pedredol M, Fernandez A, Lertxundi N, Navarrete-Munoz E, Forns J, Aranbarri A, LlopS, Julvez J, Tardón A, Ballester F. Iodine Supplementation During Pregnancy and Infant Neuropsychological Development. *Am J Epidemiology* 2013; 177:944-953.

12. Berbel P, Mestre J, Santamaria A, Palazón I, Franco A, Graells M, Torga A, Escobar G. 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* 2009; 19: 511-519.

13. Bougma K, Abouand F, Harding K, Marquis G. Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2013; 5:1384-416.