

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas

Volume e função tireóidea das mulheres gestantes de Porto

**Alegre – RS. O aporte de iodo é suficiente? Um estudo
prospectivo.**

Rosane Soares

Orientadora: Prof^a Dr^a Tania Weber Furlanetto

Dissertação de Mestrado

2007

A coragem é a primeira das qualidades humanas, porque é a que garante as outras.

Aristóteles

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Edgar e Cleny Soares, pelo incentivo diário na busca do conhecimento e da realização, pelo amor incondicional e pelos valores ensinados;

Ao meu irmão, Diego Soares, pela compreensão e pelo carinho e admiração que temos um pelo outro.

AGRADECIMENTOS

À Profª Tania Furlanetto, pela oportunidade de realizar este trabalho. Obrigada por ter sido minha orientadora, pela compreensão e por proporcionar-me todas as condições para que eu pudesse desenvolver este estudo;

Aos colegas e ex-colegas do Laboratório de Doenças Crônicas do Centro de pesquisa, pela dedicação, colaboração e apoio na realização das coletas;

Ao Dr Vinícius Resende do Serviço de Radiologia do HCPA, pela colaboração na realização dos exames ecográficos que são dados cruciais deste trabalho;

Aos professores e colaboradores do curso de Pós-graduação em Ciências Médicas, por tornar possível a realização deste mestrado;

A todos que de alguma forma ajudaram na realização deste estudo: muito obrigada.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
INTRODUÇÃO.....	9
REVISÃO DA LITERATURA.....	11
1 A REGULAÇÃO DA TIREÓIDE.....	11
1.1 <i>Hormônio tireoestimulante</i>	13
1.2 <i>Iodo</i>	14
1.3 <i>Tireoglobulina</i>	16
1.4 <i>Outros fatores</i>	18
2 PARÂMETROS LABORATORIAIS PARA ESTUDO DA FUNÇÃO	
TIREOIDIANA.....	18
2.1 <i>Tiroxina livre</i>	18
2.2 <i>Hormônio Tireoestimulante</i>	19
2.3 <i>Tireoglobulina</i>	20
2.4 <i>Iodo</i>	20
3 DEFICIÊNCIA DE IODO NO BRASIL.....	21
4 TIREÓIDE E GESTAÇÃO.....	25
4.1 <i>Porque a função da tireóide na mãe é importante na gestação?</i>	26
4.2 <i>A regulação da tireóide materna na gestação</i>	27
4.3 <i>Regulação da tireóide fetal na gestação</i>	28
4.3.1 <i>O que se espera do TSH materno na gestação</i>	31
4.3.2 <i>O que se espera da Tg materna na gestação?</i>	31
4.3.3 <i>A transferência de iodo da gestante para o concepto e o que se</i>	
<i>espera do iodo urinário na gestação?</i>	32

5 O QUE É RECOMENDADO COMO SUPLEMENTAÇÃO IDEAL DE IODO NA GESTAÇÃO?	33
6 ESTIMATIVA DO VOLUME DA TIREÓIDE NA GESTAÇÃO	34
<i>6.1 Papel da ecografia na medida do volume da Tireóide</i>	35
OBJETIVO	36
REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	37
ARTIGO EM INGLÊS	47
ARTIGO EM PORTUGUÊS	63
ANEXOS	79

LISTA DE ABREVIATURAS

As³⁺ - Ácido arsenioso

Ce³⁺ - Íon ceroso

Ce⁴⁺ - Íon cérico

cAMP – AMP cíclico

DIT – Diiodotirosina

αFSH - Hormônio folículo-estimulante

hCG - Gonadotrofina coriônica humana

HC/FMUSP – Hospital das Clínicas/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HT – Hormônio da tireóide

I⁻ - Iodeto

I² - Iodo

ICCIDD – International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders

αLH - Hormônio luteinizante

MIT – Monoiodotirosina

NIS – Co-transportador de Na⁺/I⁻

Na⁺/K⁺-ATPase - Sódio/Potássio – adenosina trifosfatase

QI – Quociente de inteligência

RIE – Radioimunoensaio

T₃ – Triiodotironina

T₃L- Triiodotironina livre

T₃r- Triiodotironina reversa

T₄ – Tiroxina

T₄ L – Tiroxina livre

TBG - Globulina fixadora de tiroxina

Tg – Tireoglobulina

TPO - Tiroperoxidase

TRH - Hormônio liberador de tireotropina

TSH – Hormônio tireoestimulante ou tireotropina

UI – iodo urinário

UNICEF – Fundo das Nações Unidas para a Infância

USG – Ultra-sonografia

VT – Volume da tireóide

WHO – World Health Organization

INTRODUÇÃO

As doenças da tireóide são muito mais comuns em mulheres do que em homens. Com muita frequência elas acometem mulheres na fase reprodutiva, podendo se desenvolver na gestação. Estudos mostram que gestantes que residem em local com baixa ou moderada suficiência de iodo tem um volume da tireóide (VT) aumentado. O bom funcionamento da tireóide tanto materna quanto do feto parecem ser críticos no desenvolvimento do cérebro fetal. O hipotireoidismo materno pode causar riscos para a mãe e efeitos adversos para o feto, como o baixo desenvolvimento neuropsicológico em crianças, morte perinatal, abortamento espontâneo e baixo peso ao nascer também podem fazer parte destes. A mãe pode vir a ter hipertensão na gravidez e descolamento prematuro de placenta. A baixa concentração sanguínea de tiroxina livre (T_4L) está associada a um menor desenvolvimento psico-motor da criança, medido pela escala de Bayley, e a um menor quociente de inteligência (QI), medido pela Escala da inteligência de Wechsler. O que os pesquisadores do mundo todo ainda estão por descobrir é qual o melhor momento para se tratar a gestante hipotireoidea com o objetivo de evitar esses problemas.

Na gestação, ocorrem eventos que causam a estimulação da tireóide materna e podem induzir um aumento do volume da glândula. No início da gestação ocorre um rápido aumento da concentração das proteínas ligadoras dos hormônios da tireóide (TBG), ocorrendo uma elevação nos níveis de tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3) no soro, conseqüentemente, diminuem as frações livres destes hormônios e aumenta a concentração sérica do hormônio tireoestimulante (TSH). Um outro fator que é responsável pelo aumento dos níveis dos hormônios da tireóide (HT) no soro é o β hCG, este hormônio pode estimular diretamente a glândula tireóide materna decorrente da similaridade molecular entre o TSH e o gonadotrofina coriônica humana

(hCG), sendo assim, o hCG age como um hormônio tireotrófico ocupando a função do TSH como regulador da tireóide. O último fator está ligado às modificações no metabolismo periférico dos HT maternos que ocorrem mais para o final do segundo trimestre de gestação, causados pela deiodação dos HT nos tecidos catalisados pelas enzimas deiodinases. Devido a estes fatores, como podemos ver, é difícil medir com precisão a quantidade de HT produzida além do normal no período não gestacional.

O feto, antes da 12^a semana de gestação, por não produzir HT, necessita dos HT maternos, que atravessam a placenta, para seu desenvolvimento normal. O iodo e o hormônio tireoliberador (TRH) passam a barreira transplacentária, já o TSH não a atravessa. O TSH começa a ser encontrado na pituitária fetal na 10-12^a semanas de gestação, com os níveis séricos aumentando no final da gestação. Os HT que circulam no feto humano são de origem materna e fetal, isto ocorre pelo transporte de T₄ através da placenta e pela síntese fetal de HT a partir de iodo suprido pela gestante.

A glândula tireóide tem uma função muito importante no ser humano, pois controla um grande número de processos celulares. Para que ela cumpra normalmente sua função, há a necessidade de ingestão adequada de iodo; sem ele é impossível sintetizar as quantidades apropriadas dos HT. Portanto, o consumo de iodo, conforme as quantidades recomendadas pela organização mundial de saúde, minora os riscos de disfunção tireoidiana.

REVISÃO DA LITERATURA

1 A REGULAÇÃO DA TIREÓIDE

A tireóide, que é a maior glândula endócrina do organismo, pesa cerca de 20g e localiza-se logo abaixo da laringe. A denominação da glândula vem da união das palavras *thyreos*; escudo oblongo e *eidos*; forma (3). Ela é constituída de dois lobos situados na região inferior do pescoço, um de cada lado da traquéia, ligados por uma camada fina de tecido, chamada ístmo. O lobo direito é normalmente maior e mais vascularizado do que o esquerdo (1,2).

Os lobos são constituídos de aproximadamente 30 a 40 estruturas esféricas, cada uma com um diâmetro de aproximadamente 300 µm no ser humano, denominadas folículos tireoidianos ou ácinos. Os folículos são estruturas epitelióides cubóides de 15 µm de altura, que têm sua membrana apical em contato com o lúmen folicular, que é constituído de um material proteináceo que formado por mais de 75% de tireoglobulina (Tg) e de pequenas quantidades de tireoalbumina, chamado colóide. E a sua membrana basal está em contato com os capilares sanguíneos; deles recebem iodeto e aminoácidos e para eles secretam tiroxina (T₄) e triiodotironina (T₃) que passam para o sangue. A glândula tireoidiana possui cerca de três milhões de folículos (2, 4, 5).

A estrutura do folículo altera-se de acordo com a atividade da glândula. Quando se encontra em repouso ou apresenta hipofunção, os folículos são grandes, possuem muito colóide e estão recobertos por células achatadas, do contrário, quando a glândula é muito ativa ou hiperfuncionante, os folículos são pequenos, o colóide é escasso e as células foliculares são altas, cúbicas ou cilíndricas (2).

A secreção do hormônio é regulada por uma alça de retroalimentação

envolvendo o hipotálamo, a hipófise e a tireóide. Os sensores químicos no hipotálamo mantêm constante a síntese, o estoque e os níveis dos hormônios no sangue e estimulam a secreção do TRH para ativar a secreção do TSH pela hipófise. Por sua vez, o TSH estimula a secreção de hormônios tireoidianos, que exercem um efeito de retroalimentação sobre o hipotálamo e a hipófise, completando o círculo regulatório (1,6).

A glândula tireoidiana pode permitir que ocorra um conjunto de mecanismos que a ajudam a adaptar-se a variações decorrentes do fornecimento de iodo ao organismo e este processo denomina-se auto-regulação tireoidiana (Figura 1). Em caso de diminuição do aporte de iodo (déficit ou carência de iodo) ocorre hipertrofia da tireóide e mudança da função tireoidiana. Esta se manifesta por maior captação e organificação do iodo e maior síntese de T_4 e T_3 . Mas se o organismo receber um excesso de iodo, a função tireoidiana é inibida. Esta diminuição se manifesta por uma menor captação e organificação do iodo, chamado efeito de Wolff-Chaikoff e menor síntese de T_4 e T_3 . A tireóide é capaz de manter uma quantidade normal de iodo por auto-regulação. Neste mecanismo, o ajuste ao déficit ou ao excesso de iodo, que atuam sobre a tireóide, não envolve a tireotrofina hipofisária (2).

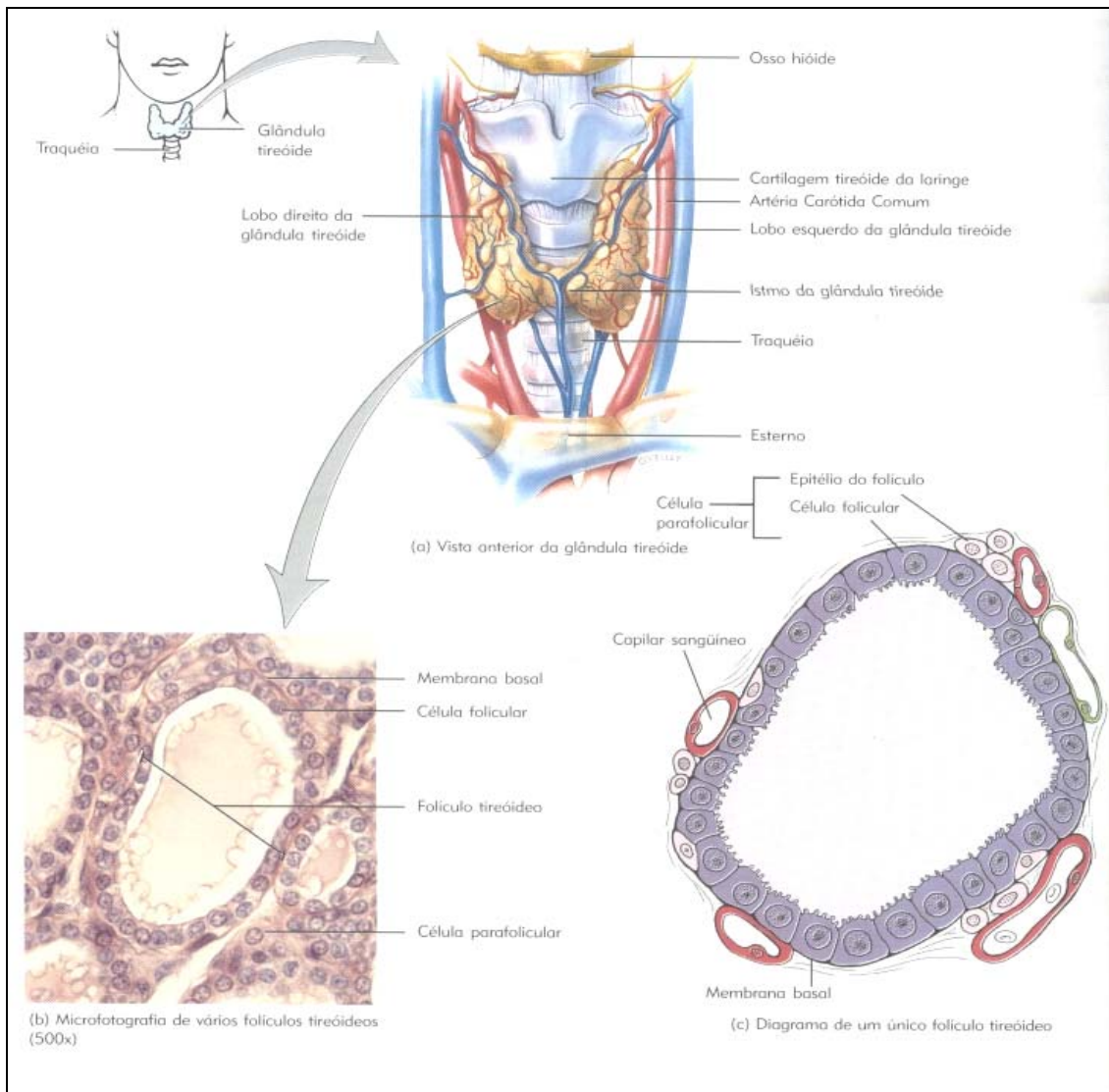


Figura 1-Localização da glândula tireóide: (a) vista anterior da glândula tireóide. Localização dos foliculos: (b) microfotografia de vários foliculos tireoidianos e (c) diagrama de um único foliculo tireóideo.

Fonte: modificado de Tortora GJ (6).

1.1 Hormônio Tiroestimulante

O TSH é uma glicoproteína com peso molecular de 28kDa, que contém hexosaminas e ácido siálico, formada por duas cadeias polipeptídicas, chamadas de α -TSH e β -TSH. A α -TSH é similar ao α -FSH (hormônio foliculo-estimulante), ao α -

hCG e ao α -LH (hormônio luteinizante) e a β -TSH resultam as propriedades bioquímicas e imunológicas específicas deste hormônio (2,4).

O TSH é sintetizado e secretado pelas células basófilas tireotróficas da adeno-hipófise, em resposta a um mecanismo de retro-alimentação negativa, que envolve as concentrações de triiodotironina livre (T_3L) e de T_4L . A produção de TSH é também diretamente estimulada pelo TRH, produzido no hipotálamo (2).

O TSH interage com receptores específicos na superfície da célula da tireóide e exerce dois efeitos principais. O primeiro é o de estimular a reprodução celular e a hipertrofia. Em segundo lugar, o TSH estimula a glândula tireóide a sintetizar e secretar o T_3 e a T_4 (2,7).

A possibilidade de quantificar os níveis circulantes do TSH é importante na avaliação da função tireóide. É especialmente útil no diagnóstico diferencial entre o hipotireoidismo primário (tireóide), o secundário (pituitária) e o terciário (hipotálamo). No hipotireoidismo primário, os níveis do TSH são significativamente elevados, enquanto que no hipotireoidismo secundário e terciário, os níveis do TSH são baixos (7).

1.2 Iodo

O iodo (I_2) é natural e é essencial para a síntese dos hormônios tireóideos. O iodo ingerido é transformado em iodeto (I^-) no trato gastrointestinal e sob esta forma é absorvido dentro de 30 minutos. O principal órgão que capta o iodeto é a tireóide, que o utiliza para sintetizar hormônios tireoidianos. A tireóide secreta 80 μ g/dia de iodo em T_3 e T_4 (8).

Os alimentos mais ricos em iodo são os frutos do mar. O método mais prático de fornecer iodo a amplos segmentos da população é o acréscimo de iodeto ou iodato ao sal de cozinha. O iodato, atualmente, é o preferido no Brasil, o teor de iodo no sal

de consumo é de 40 mg a 60 mg/ Kg de sal (9,10).

O I_2 ingerido na dieta é transformado em I^- no trato gastrointestinal (11). O I^- é ativamente transportado do sangue para células epiteliais foliculares contra gradientes, tanto químicos como elétricos (Figura 2). A atividade dessa bomba de transporte é regulada pelos níveis corporais de I^- . Existem diversos inibidores competitivos da bomba de I^- , incluindo os ânions tiocianato e perclorato, que bloqueiam a captação de I^- pelas células foliculares e interferem na síntese dos HT (9-10,12). Na glândula normal, a bomba de I^- concentra este íon até cerca de 30 vezes a concentração sangüínea. Contudo, quando a glândula tireóide está totalmente ativa, a proporção entre estas concentrações pode chegar a 250 vezes (5). A captação de I^- é estimulada por TSH (13).

O transporte de I_2 é catalisado pelo co-transportador de Na^+/I^- (NIS), componente intrínseco da membrana da célula folicular. A energia para o seu funcionamento é derivado do potencial eletroquímico transmembrana do Na^+ , que é originado pela sódio/potássio–adenosina trifosfatase (Na^+/K^+ -ATPase). Com o retorno passivo do sódio para o interior da célula folicular, o I^- é co-transportado para o interior da célula via NIS. Há também um controle próprio regido pelo estoque celular de iodo (13).

O I_2 se combina com a cadeia lateral do aminoácido tirosina da tireoglobulina (Tg), essa cadeia lateral apresenta dois sítios que podem ser oxidados para receber um átomo de I_2 . Se apenas um deles for iodado, o composto resultante recebe o nome de monoiodotirosina (MIT); se os dois sítios forem iodados, o composto formado será a diiodotirosina (DIT) (4-5, 12).

Além da tireóide, outras estruturas como as glândulas salivares, a mucosa gástrica, a pele, a glândula mamária e a placenta podem manter uma concentração de I_2 maior do que a plasmática (9, 11).

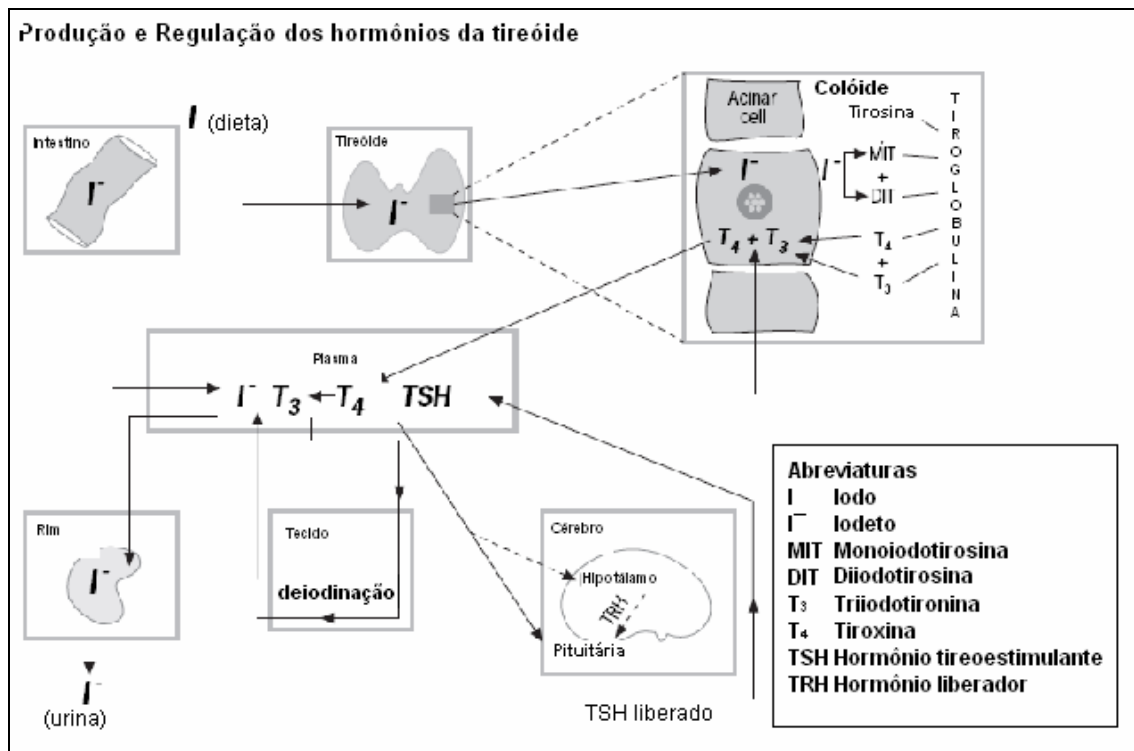


Figura 2- Produção e regulação dos hormônios da tireóide

Fonte: modificado de Stanbury JB (14)

1.3 Tireoglobulina

Na tireóide é produzida, no retículo endoplasmático rugoso e no aparelho de Golgi, uma glicoproteína, denominada tireoglobulina (Tg). As células da tireóide possuem uma bipolaridade funcional, o seu pólo basal está em contato com os capilares sangüíneos; deles recebem iodeto e aminoácidos e para eles secretam T₄ e T₃ e o seu pólo apical está em contato com o colóide folicular, o qual é formado pela Tg. Esta glicoproteína é sintetizada em grandes quantidades pelos tirócitos e fagocitada na membrana apical das células do folículo tireoidiano (Figura 3). Esta fagocitose é ativada pelo TSH, mediado pelo AMP cíclico (cAMP), pela deficiência de iodo intra-tiroidal e pela presença de imunoglobulinas estimuladoras da tireóide. Os fragmentos fagocitados passam aos lisossomos, onde é realizada a hidrólise da Tg.

Através da membrana apical ocorre a iodação, o armazenamento e a hidrólise da Tg (21-22).

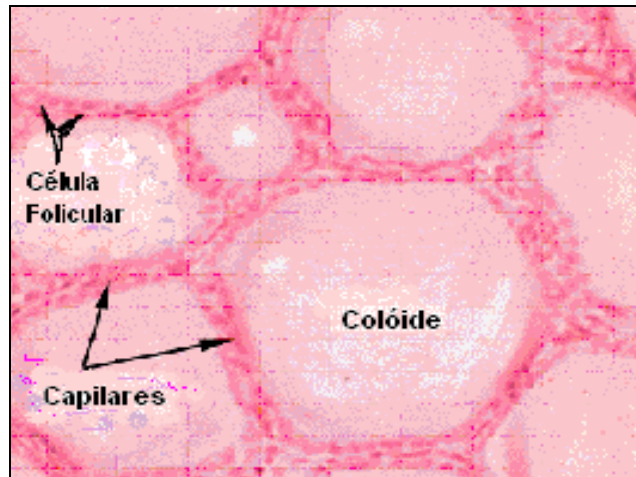


Figure 3- Fisiologia da célula da tireoide

Fonte: modificado de Taradi SK (23)

A Tg contém em sua estrutura cerca de 120 resíduos de tirosina, sendo que 40 são iodados, mas apenas quatro a oito participam na formação de tiroxina, sendo assim, pode-se dizer que, uma molécula de Tg é pró-hormônio de duas a quatro moléculas de tiroxina (22). Estes aminoácidos são os principais substratos que se combinam com o iodo para formar os hormônios tireoidianos (5,8). Após a hidrólise os resíduos de tirosina são iodizados para MIT e DIT na presença de tiroperoxidase (TPO) e iodeto. Em média, cada molécula de Tg contém 26 átomos de iodo, seis DIT, sete MIT, e não mais que uma molécula de T_4 . O T_3 está presente em apenas um terço das moléculas de Tg (4). Essa glicoproteína iodada tem um peso molecular com cerca de 660 kD, constituídos principalmente por duas cadeias protéicas ligadas entre si por meio de duas pontes de dissulfureto (24).

1.4 Outros fatores

Os principais hormônios da glândula tireóide são os derivados de aminoácidos que contêm iodo. O acoplamento de DIT e DIT resulta na formação da tiroxina ou T_4 , recebe esta denominação devido aos quatro átomos de iodo que contém. O acoplamento de DIT e MIT resultam em triiodotironina ou T_3 , que recebe esta denominação devido aos três átomos de iodo que contém (10, 25).

A triiodotironina contém 59% de iodo na sua composição e a tiroxina contém 65% (12).

As moléculas de MIT e de DIT permanecem ligadas à Tg, no lúmen folicular, como colóide, até que a glândula tireóide seja estimulada a secretar seus hormônios pela ação do TSH (12). Os hormônios tireoidianos são moléculas hidrofóbicas, pouco solúveis em água (9).

2 PARÂMETROS LABORATORIAIS PARA ESTUDO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA

2.1 Tiroxina livre

O T_4 e o T_3 circulam no sangue como uma mistura, em equilíbrio, de hormônios livres e ligados às proteínas. Sendo assim, alterações da concentração ou afinidade da TBG ou outras proteínas de transporte, afetam a concentração total (26). Numerosos métodos foram propostos para determinar a concentração de T_4L no soro. Estes métodos incluem os diretos, que servem como referência, e os indiretos, mais amplamente disponíveis nos laboratórios clínicos (26, 27). A determinação direta de T_4L no soro representa um considerável desafio técnico. As concentrações de hormônio livre são extremamente baixas no soro. Teoricamente, os métodos mais confiáveis para dosar T_4L no soro são a diálise de equilíbrio e métodos de ultrafiltração que separam hormônio livre do hormônio ligado por métodos físicos antes da dosagem

direta da fração livre, com o uso de um método imunométrico sensível. Temos como referência deste método, duas técnicas que serão descritas. Na técnica de diálise de equilíbrio direta, o soro não diluído é dialisado entre 16 e 18 horas a 37°C em uma câmara de diálise onde as proteínas são retiradas. O dialisado é então analisado diretamente, usando radioimunoensaio (RIE) sensível (26). A outra técnica é a de ultrafiltração e, neste método, o soro tem seu pH ajustado a 7,4 e é incubado por 20 min a 37°C e então é adicionado a um recipiente de ultrafiltração para ser centrifugado por 30 minutos a 37°C e 2000 g. Depois o ultrafiltrado é analisado quanto ao nível de T₄. Os métodos indiretos para estimar T₄L são mais convenientes e de menor custo que os métodos de referência. Duas estratégias são usadas: o cálculo de um índice ou um imunoensaio. O primeiro se baseia na realização de dois testes separados: a dosagem de T₄ total e a captação de T₃, estes dois resultados são combinados matematicamente para fornecer uma estimativa da concentração de hormônio livre. Os imunoensaios são divididos em dois grupos, um passo (one step) e dois passos (two steps), e determinam a concentração de hormônio livre, usando técnicas de extração por anticorpos. Estes métodos realizam a determinação indireta de T₄L, pois os resultados dos testes são relacionados a calibradores de onde o soro é extraído, e cujo nível de hormônio livre foi independentemente determinado, utilizando-se de um método de referência, como por exemplo, a diálise de equilíbrio direta/RIE (26).

Esses métodos são importantes porque em algumas situações, como a gestação, há aumento da TBG e isso faz com que necessitemos de métodos que meçam o T₄L para aferir a função tireoidiana.

2.2 Hormônio Tiroestimulante

Nas últimas décadas os métodos para a determinação de TSH tornaram-se muito sensíveis, permitindo a detecção do limite inferior do normal e o diagnóstico de

hipertireoidismo. A maioria dos novos métodos atuais alcançam uma sensibilidade funcional de 0,02mUI/L ou menor nos ensaios de terceira geração (28). Hoje, a determinação do TSH é mais sensível que a de T₄ para determinação tanto de hipotireoidismo quanto de hipertireoidismo, sendo a estratégia primária para o diagnóstico da disfunção tireóidea, quando o método de determinação tenha uma sensibilidade $\leq 0,02$ mUI/L (29).

2.3 Tiroglobulina

O valor da Tg medida na amostra de um paciente pode variar de acordo com o procedimento do teste utilizado (30-31). A Tg, proteína precursora da síntese dos hormônios da tireóide, é detectada no soro da maioria dos indivíduos normais quando um método sensível é usado. O nível da Tg no soro está relacionado a três fatores principais: a grande quantidade de tecido da tireóide diferenciado, alguma inflamação ou lesão da tireóide e, por último, a quantidade de estimulação do receptor de TSH, por TSH, hCG ou outro. Uma concentração elevada do Tg no soro é um indicador não-específico da disfunção da tireóide (32).

2.4 Iodo urinário

A determinação urinária do iodo é o indicador bioquímico chave na avaliação epidemiológica da deficiência do iodo (33). Existem muitas técnicas para medir iodo urinário, elas variam dos métodos mais precisos, com os instrumentos sofisticados, aos métodos semiquantitativos que podem ser usados inclusive em pequenos laboratórios. Os critérios para a seleção da técnica devem incluir acessibilidade, praticabilidade técnica, custo, desempenho e a disponibilidade dos dados da referência (34). A grande maioria destes métodos é baseada na reação de Sandell-

Kolthoff. O iodeto age como um catalisador na redução do íon cérico (Ce^{4+}) ao íon ceroso (Ce^{3+}) acoplado à oxidação do arsênico (As^{3+} a As^{5+}). O íon cérico (Ce^{4+}) tem uma coloração amarela, enquanto o íon ceroso (Ce^{3+}) é incolor, assim, quanto mais iodo, menos cor. Por causa da sua especificidade e sensibilidade elevada é que essa reação é a base para quase todos os métodos químicos para a detecção do iodo na urina (33). Essa técnica possui uma etapa chamada de digestão, necessária para preparar amostras de urina para a determinação do iodo por este método. Ela remove substâncias interferentes, tais como o nitrato, o tiocianato ou os íons ferrosos, que poderiam interferir reduzindo ou oxidando os reagentes cérico ou arsênico (29).

3 DEFICIÊNCIA DE IODO NO BRASIL

As tentativas de acabar com o problema da carência crônica de iodo em nosso país foram iniciadas há mais de quarenta anos. Leis e decretos federais indicando a obrigatoriedade de adição de iodo ao sal (Tabela 1) foram promulgados sem atingir o objetivo de fazer o iodo chegar a toda a população brasileira. O motivo principal dessa ineficácia legislativa foi à ausência de motivação da indústria salineira em adicionar o iodo ao sal, com honrosas exceções, e a falta total de fiscalização do sal iodado. Esta, sempre realizada por órgãos federais, deixou de ser efetiva por falta de verbas (15).

Tabela 1- Legislação pertinente à adição de iodo ao sal consumido pela população brasileira

Lei nº 1944, de 14 de agosto de 1953 - torna obrigatória a iodação do sal de consumo humano nas áreas de bócio endêmico.

Decreto nº 39814, de 17 de agosto de 1956 - delimita as áreas de bócio endêmico, estende a iodação para todo o território nacional e atribui ao Ministério da Saúde a responsabilidade da importação dos suplementos iodados.

Lei nº 6150, de 03 de dezembro de 1974 - revoga a lei nº1944 de 1953, fixa em 10mg/kg o teor de iodo do sal de consumo humano, transfere o ônus da iodação para a iniciativa privada e determina que a sua fiscalização seja feita pelos estados, territórios e municípios.

Decreto nº 75697, de 06 de maio de 1975 – estabelece padrões de qualidade e de identificação para sal de consumo humano.

Decreto nº 80563, de 20 de outubro de 1977 – regulamenta a qualidade e apresentação do sal de consumo animal.

Portaria ministerial (MS) nº 1806, de 24 de outubro de 1994 - aumenta o teor de iodo no sal de consumo humano para 40-60mg/kg.

Lei nº 9005, de 16 de março de 1995 - determina que cabe ao Ministério da Saúde estabelecer a correta proporção de iodo no sal consumido no Brasil e autoriza o fornecimento de iodato às indústrias beneficiadoras de sal.

Resolução RDC 130 (ANVISA), de 26 de maio de 2003 - reduz os níveis de concentração de iodo no sal de consumo humano de 20 a 60mg de iodo por quilograma de sal.

Fonte: modificado de Knobel M et al (15)

Um estudo desenvolvido pelo Ministério da Saúde mostrou que, ao contrário do que se imaginava, ainda há locais em que as crianças mostram deficiência de iodo, no Brasil, no interior do Nordeste (9-10).

O World Health Organization (WHO) e o International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD) definiram 3 graus de deficiência de iodo:

Deficiência baixa: ingestão de 50-90 µg/dia; deficiência moderada: ingestão de 20-49 µg/dia e deficiência severa: ingestão de <20 µg/dia (16-17).

O WHO, o United Nations Children's Fund (UNICEF), e o ICCIDD recomendam que a ingestão diária do iodo deve seguir a Tabela 2 e classificam a suficiência de iodo, conforme a Tabela 3. É importante salientar que, mais recentemente, um Comitê de especialistas, que se reuniu sob os auspícios da WHO, recomendou a ingestão de 200-300 µg de iodo por dia, com média de 250 µg/dia, pelas gestantes (18).

Tabela 2- Recomendação de consumo de iodo conforme a idade e para gestantes

Quantidade de iodo recomendada	Idade
50 µg/dia	Primeiros 12 meses
90 µg/dia	2 a 6 anos de idade
120 µg/dia	7 a 12 anos de idade
150 µg/dia	Acima de 12 anos de idade
200 µg/dia	Gestante e lactante

Fonte: modificado de WHO/UNICEF/ICCIDD (16)

Tabela 3- Critérios epidemiológicos para avaliar a adequação da ingestão de iodo baseando-se na mediana da concentração urinária de iodo em escolares

Iodo urinário (mediana) µg/L	Ingestão de iodo	Nutrição de iodo
< 20	Totalmente insuficiente	Deficiência severa
20-49	Muito insuficiente	Deficiência grave
50-99	Insuficiente	Deficiência moderada
100-299	Nível ótimo	Excelente
300	Excessiva	Risco de morbidades associadas: 1. Hipertireoidismo induzido por iodo 2. Tireoidite crônica de Hashimoto

Fonte: modificado de WHO (19)

Com o apoio do Ministério da Saúde (MS), UNICEF e ICCIDD, nos meses de maio a junho de 2000, concluiu-se no Brasil o projeto *THYROMOBIL*, no qual uma equipe da Unidade de Tireóide HC/FMUSP percorreu o território brasileiro (Pará, Maranhão, Tocantins, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Goiás, Minas Gerais, sul da Bahia e Espírito Santo), regiões onde presumiam haver maior índice de carência de iodo. Foram examinados cerca de 2000 escolares entre seis e 14 anos, onde os resultados indicaram uma baixa prevalência de bócio (1,8%) e níveis relativamente elevados de concentração de iodo no sal doméstico e concluíram também que o sal usado no consumo diário desta população em estudo, 8,8% das amostras continha concentração de iodo menor que 10 mg/Kg de sal, e em 87,8% a concentração era

superior a 15mg/kg de sal e em 47,4% superava 60mg/kg de sal (20).

4 TIREÓIDE E GESTAÇÃO

Doenças da tireóide são muito mais comuns em mulheres do que em homens (35), ocorrendo freqüentemente na fase reprodutiva, podendo preceder ou se desenvolver durante a gestação. As diferentes mudanças hormonais que ocorrem na gestação podem provocar manifestações clínicas importantes em relação à tireóide (36).

A incidência de hipotireoidismo em gestante tem sido de 0,3-0,7% (37). Doença nodular da tireóide é uma condição comum na população adulta, dados encontrados em estudos clínicos mostram que a ocorrência é de 4-7% nesse grupo etário. Quando investigada com ultra-som, a prevalência de doença nodular da tireóide descoberta casualmente em adultos saudáveis variou entre 10% e 60%, conforma a sensibilidade do aparelho utilizado e o local onde foi feito o estudo (38-39). Esse índice tende a aumentar quando se trata de exame ecográfico em gestantes (38). Dados epidemiológicos revelam uma prevalência mais elevada de bócio nodular nas mulheres do que nos homens, em áreas com deficiência ou insuficiência de iodo (35, 40-41), o que não acontece em áreas com suficiência de iodo (42).

O aumento da incidência de doença nodular da tireóide é diretamente proporcional à idade nas mulheres e nos homens (39). Em nosso meio, a prevalência de nódulos de tireóide maior do que 1cm foi de 17% em mulheres com mais de 40 anos ou mais, sem suspeita de tireopatia (43). A relação entre o número e tamanho de nódulos na tireóide e a quantidade de gestações ainda não são claros, uma possível causa é a insuficiência de iodo (39). Kung e seus colegas observaram que as gestantes com formação de novos nódulos, aumentaram a excreção urinária de iodo (UI) durante toda a gestação, isso sugere que tenha um balanço negativo de iodo por

causa da depuração renal (39). Em um estudo realizado com 75 gestantes em Itabuna, na Bahia, foi evidenciado que 94,6% tinham tireóide normal, enquanto 2,7% apresentaram aumento de VT e 2,7% cisto colóide (38).

4.1 *Porque a função da tireóide na mãe é importante na gestação?*

A função e a regulação da tireóide são autônomas em mães e fetos (44-45). Até recentemente, considerava-se que eram também independentes, porque a transferência dos HT através da placenta e do líquido amniótico é extremamente limitada (44-46). A produção de HT endógena fetal não ocorre até a 14^a semana de vida uterina (45).

O funcionamento da tireóide, tanto materna quanto fetal, parece ser crítico para o desenvolvimento do cérebro (45, 47-48). O hipotireoidismo materno, de qualquer etiologia, foi associado a desempenho neuropsicológico menor nas crianças de mães afetadas. A concentração sanguínea baixa de T₄L está associada a um menor desenvolvimento psicomotor da criança, medido pela escala de Bayley do desenvolvimento infantil (49), e a um menor QI, medido pela Escala da inteligência de Wechsler (50-51). Um outro estudo reforça as observações de que mulheres gestantes hipotireoideas podem ter crianças com menor desempenho neuropsicomotor, como mostrou o estudo de coorte realizado entre 1987-1990, em mulheres grávidas e suas crianças, cujo peso ao nascer foi superior a 1500 g. Este estudo concluiu que as diminuições no desempenho dos bebês ocorrem mesmo quando as mães tiveram um hipotireoidismo leve e até mesmo assintomático durante a gestação. Por este motivo, alguns pesquisadores sugerem que se avalie a possibilidade de hipotireoidismo no início da gestação (50).

O hipotireoidismo materno tem sido associado também com um maior risco de complicações na gestante e efeitos adversos no feto, como a hipertensão relacionada

à gravidez (3,8% - 11,6%), bolsa rota, aborto espontâneo (3,3% - 8%), sofrimento fetal, morte perinatal (0,9 – 8,1%), nascimento prematuro (3,4% - 9,3%) e baixo peso ao nascer (6,8%-22%) (52-53). No entanto, se o hipotireoidismo materno é tratado no início da gestação isto parece reduzir o risco de resultados adversos. O que ainda está por descobrir, é qual o momento ideal para detectar e tratar hipotireoidismo materno com o objetivo de reduzir e prevenir resultados adversos nas gestantes, a dúvida ainda é se o melhor momento é na pré-concepção, ou no início da concepção é suficiente (52). Estudos realizados em regiões do mundo com deficiência de iodo mostraram que o suplemento de iodo, antes da gravidez e no primeiro e segundo trimestres, reduz a incidência de cretinismo, mas estes estudos mostram que se a suplementação começar mais tarde na gravidez não ocorre melhora do desenvolvimento neurológico da criança (47-54).

4.2 A regulação da tireóide materna na gestação

A disponibilidade de HT na gestante depende da capacidade funcional da sua tireóide e da suficiência do iodo (45, 55). A deficiência severa de iodo na mãe pode levar a síntese de HT insuficiente em ambos, mãe e feto (56).

No primeiro trimestre de gestação ocorre um aumento marcante e rápido da TBG, com a conseqüente elevação dos níveis séricos de T_3 e T_4 , em resposta ao aumento de estrogênio no meio (55, 57). A diminuição da degradação de TBG também explica estas alterações. As frações livres dos HT diminuem e o TSH aumenta (58). Com o estímulo do TSH ocorre a produção e liberação dos HT, para que os níveis dos hormônios livres no plasma se mantenham normais (55). O segundo fator responsável pela aumento de HT no soro é o hCG, que é produzido em grande quantidade pelas células sincitiotrofoblásticas, especialmente próximo do final do primeiro trimestre de gestação. Estes hormônios podem estimular diretamente a glândula da tireóide

materna por causa da similaridade molecular entre hCG e TSH e a capacidade que o hCG tem de reconhecer e ligar-se ao receptor de TSH. O hCG age como um hormônio tireotrófico e pode ser considerado um regulador da tireóide em gestantes normais. Na grande maioria das mulheres saudáveis, o efeito estimulatório do hCG na tireóide materna não tem consequências clinicamente detectáveis. Há uma pequena redução do TSH no soro durante o início da gestação, resultando num leve aumento de T_4L . O terceiro fator inicia-se na segunda metade da gestação e está relacionado às modificações no metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos maternos causados pela deiodação dos HT nos tecidos, catalisadas pelas enzimas deiodinases. A deiodinase tipo 2 é expressa na placenta e sua atividade pode representar um mecanismo homeostático para a manutenção da produção de T_3 localmente, quando as concentrações de T_4 estão diminuídas. A placenta também contém grandes quantidades de deiodinase tipo 3, enzima que converte T_4 em T_3 reverso (T_{3r}) e T_{3r} para T_2 (55).

Estes eventos fisiológicos da tireóide na gestação são uma carga extra na glândula, principalmente por que muitos deles ocorrem no primeiro trimestre de gestação. No entanto, é difícil medir com precisão a quantidade total de HT que é produzida a mais. Baseado em cálculos teóricos e no aumento na dosagem de T_4 , para manter o eutireoidismo em mulheres com hipotireoidismo estabelecido, estima-se que há aumento de 40% a 60% na quantidade total de hormônios produzidos (55).

4.3 Regulação da tireóide fetal na gestação

A maturação da tireóide fetal desenvolve-se em três etapas: nos primeiros 72 dias não se identifica o colóide que aparece entre os 72º e os 80º dias. A partir de então, já com a presença de folículos, a tireóide fetal produz HT. Assim, na fase inicial da gestação, o feto necessita dos HT maternos que atravessam a placenta para seu

desenvolvimento normal. O mesmo acontece nas situações de agenesia tireóidea e disormonogênese (59).

Conforme Dra Gabriella Morreale Escobar, o líquido e o soro fetal têm concentrações muito baixas de HT ligados a proteínas, estes níveis de proteínas são independentes do estado da tireóide materna (60). A maioria do T_4 e do T_3 materno que atingem estes compartimentos, antes da metade da gestação, estão na forma livre e, portanto, os níveis alcançam quantidades biologicamente significantes. Este mesmo grupo concluiu que há evidências de papel importante dos HT maternos no desenvolvimento fetal, particularmente do sistema nervoso. Ao mesmo tempo, eles apontam que a barreira placentária é necessária para prevenir o T_4 e especialmente o T_3 de atingir tecidos fetais em níveis que provavelmente causariam danos (60).

O iodo e o TRH passam a barreira placentária, já o TSH não a atravessa (61-62). A atividade da tireóide fetal é inteiramente dependente da disponibilidade de iodo transferido da circulação materna, sendo extremamente sensível às variações da suplementação deste iodo e à capacidade funcional da glândula da tireóide materna (31, 48, 63). O TRH materno pode ter o papel de controlar a função da tireóide fetal antes da maturação do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide do feto que ocorre próximo ao final da gestação (64), podendo ser detectado no hipotálamo fetal no fim do primeiro trimestre de vida, ao mesmo tempo em que a tireóide começa a concentrar o iodo. O TSH pode ser encontrado na pituitária fetal na 10-12^a semanas de gestação, com os níveis séricos aumentando no final da gestação, excedendo a concentração normal de um adulto (65-66). A correlação inversa entre os níveis de HT e TSH no soro das gestantes é encontrada em paralelo no sangue do cordão umbilical fetal (31).

Os HT que circulam no feto humano são de origem materna e fetal, isto ocorre pelo transporte de T_4 através da placenta e pela síntese fetal de HT a partir de iodo suprido pela gestante. A placenta interrompe o transporte de T_4 quando os níveis

maternos estão muito baixos, mas quantidades significativas de T_4 ainda são transferidas (61-62). O T_4 materno é um importante fator no desenvolvimento cerebral fetal, ocorrendo maior dano cerebral na deficiência severa de iodo na mãe do que no hipotireoidismo congênito esporádico, pois nessa situação a tiroxinemia materna é normal e o T_4 fetal de origem materna é capaz de proteger o cérebro durante a vida fetal. Este fator explica porque, no hipotireoidismo congênito esporádico, a terapia precoce e adequada com T_4 quase que impede inteiramente os danos do cérebro das crianças afetadas. Já na deficiência severa de iodo, o hipotireoidismo materno ocorre durante a gestação, e a contribuição de T_4 materna para a saturação de receptores de T_3 no cérebro durante o desenvolvimento fetal estão diminuídos, tendo por resultado o desenvolvimento das características neurológicas do cretinismo endêmico (63).

Os níveis de T_4 no fluido celômico nas primeiras 6 semanas de gestação são aproximadamente 1/100 do nível materno e aumenta para 0,7 $\mu\text{g/dL}$ (9,0 nmol/L) em 11 semanas, segundo estudo realizado por Contempéré B et al. A concentração de T_4 no fluido celômico é paralela ao aumento de T_4 no soro materno (67). No termo, aproximadamente 20-50% de T_4 do soro do cordão umbilical ainda é de origem materna. (63, 68). Os níveis de T_4 intra-uterinos são significativamente mais altos que aqueles encontrados em prematuros com mesma idade gestacional, por isso, se acredita que o T_4 materno continue contribuindo significativamente para o fornecimento de hormônio para os tecidos do feto (69).

A Dra Morreale de Escobar diz também que há evidências que o desenvolvimento fetal depende de T_4 circulante que é deionizado para T_3 no local. As enzimas deiodinases têm a função de regular os níveis sistêmicos de T_3 e distribuir o T_3 nos locais. Isto é realizado primeiramente pela deiodinase tipo 2, a principal deiodinase do cérebro e pituitária. A deiodinase tipo 1 que está presente no rim, fígado e outros tecidos e é a mais importante responsável pela conversão sistêmica de T_4

para T_3 não está presente no cérebro fetal. A deiodinase tipo 3, que deioniza ambos, T_4 e T_3 para metabólitos desprovidos de atividades relacionadas aos HT, tem uma função importante no cérebro fetal na gestação (60).

4.3.1 O que se espera do TSH materno na gestação?

Segundo Glinoeer e outros a concentração de TSH no soro de gestantes encontra-se na maioria das vezes dentro do nível considerado normal, mas ocorre uma variação muito importante durante a gravidez (41).

O entendimento que o hCG pode ser responsável por uma estimulação direta da glândula da tireóide, e causar, em algumas pacientes, hipertireoidismo, origina-se de observações que a atividade da tireóide aumenta em mulheres com gestação molar ou coriocarcinoma e normaliza depois da remoção cirúrgica das lesões. Essas observações clínicas são reforçadas pela demonstração *in vitro* que hCG se liga ao receptor do TSH, estimulando células foliculares da tireóide, e esclarece assim a atividade tireotrófica de hCG extraído das molas hidatiformes de pacientes com hipertireoidismo (55).

Na gestação, a concentração de TSH diminui, coincidindo com o pico de hCG no soro. No segundo e terceiro trimestres ocorre um aumento gradual na concentração do TSH no soro materno (55, 70-71).

4.3.2 O que se espera da Tg materna na gestação?

A Tg é a matriz da proteína em que os hormônios da tireóide são sintetizados na tireóide. Mesmo que a molécula de Tg não tenha ação hormonal periférica, os níveis de Tg no soro representam um sensível, apesar de não específico, indicador da atividade ou do estado de estimulação da glândula tireóide. O aumento na Tg está

correlacionado com outros índices de estimulação da tireóide, tal como elevações no TSH sanguíneo e aumento na relação T_3/T_4 . O mais importante é que as mudanças na Tg são associadas também com o aumento no VT, assim, as alterações da Tg podem constituir um marcador bioquímico sensível para monitorar o estímulo da tireóide na gravidez (31, 72). Na região de Bruxelas, onde a ingestão de iodo é baixa, entre 50-100 $\mu\text{g}/\text{dia}$, o nível encontrado de Tg no soro foi anormalmente elevado em mais de 50% das mulheres no termo, com valores que variaram entre 30 e 180 $\mu\text{g}/\text{L}$, comparáveis aos valores da Tg observadas em condições de estimulação glandular intensa tal como Doença de Graves (31).

Níveis aumentados de Tg no soro junto com aumento da relação T_3/T_4 e/ou T_4/L baixo foram considerados como critérios bioquímicos para estabelecer a estimulação excessiva da tireóide (73).

Um estudo realizado na Suíça e no Sudão mostrou que 40%, 23% e 30% das gestantes suecas e 55%, 61% e 64% das gestantes sudanesas tiveram a concentração de Tg acima de 20 $\mu\text{g}/\text{L}$ durante o primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação, respectivamente.

Uma correlação significativamente negativa foi encontrada entre a Tg do soro e concentrações de iodo urinário durante o segundo e terceiro trimestre, nas mulheres suecas, e no terceiro trimestre, nas mulheres sudanesas. Não foi encontrada nenhuma correlação com TSH e a concentração de iodo urinário nestas gestantes, o que fez os pesquisadores concluírem que a concentração de Tg no soro é o indicador mais sensível de deficiência de iodo durante a gravidez (74).

4.3.3 A transferência de iodo da gestante para o concepto e o que se espera do iodo urinário na gestação?

A adaptação da tireóide à maior demanda de HT que ocorre na gravidez

depende de dois fatores: reserva funcional adequada da glândula e suficiência de iodo. Em gestantes saudáveis sem anormalidades pré-existentes da tireóide, a disponibilidade insuficiente de iodo parece ser responsável pelos efeitos adversos ligados à tireóide na gestação (55). A perda renal aumentada de iodo na gestação tem sido sugerida como uma causa de aumento da tireóide nesse período, o chamado bócio gestacional (40). Durante a gravidez a excreção renal de iodo triplica e há aumento do estímulo do crescimento da tireóide devido a TSH e β hCG (57).

É difícil quantificar a transferência de iodo da mãe para o conceito, mas considerando que a quantidade de iodo da tireóide fetal aumenta progressivamente de menos de 2 μ g na 17^a semana de gestação para até 300 μ g no final da gestação, podemos ter uma estimativa (75). A excreção urinária de iodo que traduziria um aporte adequado de iodo na gestação também não é conhecida, entretanto Delange sugere que a mediana da excreção urinária de iodo deve variar de 150 a 230 μ g/L (76).

5 O QUE É RECOMENDADO COMO SUPLEMENTAÇÃO IDEAL DE IODO NA GESTAÇÃO?

Após avaliar grande parte dos estudos realizados sobre recomendação ideal de iodo em gestantes, Delange estima que a necessidade diária seja em torno de 250 μ g/dia, provavelmente na escala de 250 a 300 μ g/dia. Essa é uma quantidade de iodo ainda mais elevada do que a proposta pelo IOM, de 220 μ g/dia, onde não foi levado em consideração a necessidade aumentada de T₄ durante a gravidez (76). É proposto, então, que o nível médio de iodo urinário, indicando uma nutrição de iodo ótima, durante a gestação e a lactação, seja de aproximadamente 150-230 μ g/L (77).

A ingestão de iodo recomendada, na gestação, tem sido modificada, nos últimos anos. Em 1996, foi recomendada a ingestão de 200 μ g/dia pelo ICCIDD,

UNICEF e WHO (78). Em 2002, o Comitê de Nutrição e Alimentação dos EUA recomendou a ingestão de 220 µg de iodo por dia, pelas gestantes (76), o que corresponde à excreção aproximada de 150 µg de iodo por litro de urina. Mais recentemente, um Comitê de Especialistas, sob os auspícios da Organização Mundial de Saúde, reavaliou o aporte de iodo recomendado na gestação. O consenso foi que a ingestão de iodo ingerida pela gestante deveria ser de 200-300 µg/dia, com uma média de 250 µg/dia. A mediana da excreção UI estaria adequada entre 150-249 µg/L, seria mais do que adequada acima de 250 µg/L e excessiva acima de 500 µg/L (79), conforme Tabela 4.

Tabela 4 Ingestão de iodo recomendada (IIR) e classificação da excreção urinária de iodo na gestação conforme WHO

Entidade	IIR	Média de excreção urinária (µg/mL)		
		Adequada	Mais do que adequada	Excessiva
WHO, UNICEF, ICCIDD ¹	200 µg			
Food and Nutrition Board EUA ² (76)	220 µg			
Comitê de especialistas, WHO ³ (79)	200-300µg	15-24,9	25 -50	>50

Fonte: ¹WHO, UNICEF e ICCIDD (79), ²Institute of Medicine (76) e ³Becker DV et al (79)

6 ESTIMATIVA DO VOLUME DA TIREÓIDE NA GESTAÇÃO

O VT e a prevalência de bócio aumentam durante a gestação em áreas com deficiência de iodo mesmo em regiões sem incidência de bócio endêmico (40, 80-81),

entretanto o aumento do VT em áreas com suficiência de iodo é baixa ou ausente (82-83).

Pesquisas realizadas no Brasil, que definem o VT da população estudada mostram resultados semelhantes. Estudo feito em São Paulo mostrou que na população adulta em ambos os sexos e em situação de aporte normal de iodo, a glândula tireóide pode ter volume entre 9 e 16 mL (84). No interior do Rio Grande do Sul, o volume médio da tireóide, estimado por ecografia, foi maior nos homens ($10,5 \pm 2,3$ mL), variando entre 6,9 a 15,5 mL, que nas mulheres ($8,02 \pm 2,72$ mL), variando entre 4,3 e 15,4 mL (85). Em um estudo feito em gestantes híidas, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, as 754 mulheres tiveram um volume médio da tireóide de $10,2 \pm 2,8$ mL e a mediana do iodo urinário, em 20 delas, foi $168 \mu\text{g/L}$ (86).

6.1 *Papel da ecografia na medida do volume da tireóide.*

A ultra-sonografia (USG) da glândula tireóide é o melhor método não invasivo para se avaliar o volume glandular. Fornece informações sobre a ecogenicidade da glândula, volume, e eventuais alterações morfológicas (84). Costuma-se utilizar o exame clínico para o estudo do volume e da morfologia da glândula tireóide, mas alguns estudos consideram o exame clínico não acurado para a definição do volume tireoideano, principalmente quando se trata de glândulas que apresentem indícios iniciais de bócio, portanto, nestas situações, acredita-se que o volume da tireóide seja mais bem definido pelo ultra-som. A avaliação USG do VT é acurada, precisa, não-invasiva, rápida e sem desconforto para o paciente. O uso desta técnica demonstrou que o VT aumenta com a idade e peso corporal em ambos os sexos, sendo que a influência mais pronunciada vem do peso corporal (87).

OBJETIVO

O objetivo geral do presente estudo é avaliar o consumo de iodo e a função e o volume da tireóide de uma amostra de mulheres gestantes saudáveis residentes em Porto Alegre e estudar os fatores associados ao volume da tireóide. Os objetivos específicos são determinar a excreção de iodo urinário nas mulheres gestantes e o volume da tireóide por ultrasonografia e avaliar se o iodo urinário se correlaciona com a T₄, a Tg e o TSH; e se o volume da tireóide se associa com a idade, a altura, o peso corporal, a idade gestacional, o número de gestações, o tempo de uso prévio de contraceptivos orais, o uso de fumo, a história familiar de doença da tireóide, o índice de massa corporal, o T₄ L, o TSH, o Tg ou com o iodo urinário corrigido ou não pela creatinina.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Dillman WH. A tireóide. In: Bennett JC, Plum F, editores. Cecil: Tratado de Medicina Interna. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 1370-1391.
2. Haddow JE, Glenn E, Palomaki BS, Walter C, Allan MD, Williams JR, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med. 1999; 341:549–555.
3. Azevedo DM. Transtornos Relacionados aos hormônios da tireóide. In: González FHD. Transtornos Relacionados aos Hormônios da Tireóide [Seminário na Internet] Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2004 [acesso em 2006 jul 18] Disponível em:<www6.ufrgs.br/bioquimica/posgrad/TMAD/transtornos_tireoide.pdf>
4. Bianco AC, Kimura ET. Fisiologia da Glândula Tireóide. In: Aires MM. Fisiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p.812-828.
5. Guyton AC, Hall JE. Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p. 541-548.
6. Tortora GJ. Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia. Porto Alegre: Artes Médicas Sul Ltda; 2000. p. 299-300.
7. Ward LS, Santos AO, Fernandes Gd'AF. Prevalence and Follow-up of Borderline Thyrotrophic (TSH) Levels in a General Hospital. Rev Bras de Terap. 1998; 24(4):147-151.
8. Ganong WF. Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 227
9. Macedo JMS, Tireóide e drogas antitireoidianas. In: Silva P. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.726-735.

10. Farwell AP, Braverman LE. Fármacos tireoidianos e antitireoidianos. In: Hardman JG, Limbird LE (eds). Goodman e Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill interamericana, 1996. p. 1024-1044.
11. Rousset BA, Dunn JT. THE THYROID AND ITS DISEASES – Chapter 2 - Thyroid Hormone Synthesis and Secretion, 2004
WWW.THYROIDMANAGER.ORG<http://www.thyroidmanager.org/Chapter2/chapter2.pdf>
12. COSTANZO, Linda S. *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
13. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid*. 2000; 10(4):321-330.
14. Stanbury JB. Physiology of endemic goiter. In: Endemic goitre. Geneva: World Health Organization. 1960:216-62.
15. Knobel, M., Medeiros-Neto, G., Moléstias Associadas à Carência Crônica de Iodo. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2004; 48(1):53-61.
16. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. (WHO/NUT/94.6.) Geneva: WHO, 1994:1–55.
17. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J* 2001;77:217–20.
18. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: recommendations of the american thyroid association. *Thyroid*. 2006; 16(10):949-51.
19. World Health Organization. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Fifth Report on World Nutrition, WHO 2004.

20. Duarte CD, Tomimori EK, Boriolli RA, Ferreira JE, Catarino RM, Camargo RYA, et al. Avaliação Ultra-Sonográfica da Tireóide e Determinação da Iodúria em Escolares de Diferentes Regiões do Estado de São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004; 48(6):842-848.
21. Saboori AM; Rose NR, Bresler HS; Vladut-Talor M; Burek CL. Iodination of human thyroglobulin (Tg) alters its immunoreactivity. I. Iodination alters multiple epitopes of human Tg. *Clin Exp Immunol.* 1998; 113(2):297-302.
22. Houssay AB. Fisiologia da tireóide. In: Cingolani H. Houssay AB (editor). *Fisiologia Humana de Houssay*. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 638-655.
23. Taradi SK. University of Zagreb Medical School [homepage na internet]. 1998 [atualizado em 2001 oct 01; acesso em 2006 jul] Štitasta žlijezda; [aproximadamente 37 telas]. Disponível em: <http://www.mef.hr/if/handouti/tireo98/sld003.htm>.
24. Malthiery Y, Lissitzky S. Primary structure of human thyroglobulin deduced from the sequence of its 8448-base complementary DNA. *Eur J Biochem* 1987; 165:491-8.
25. LOPES, Homero J. J. Função tireoidiana: principais testes laboratoriais e aplicações diagnósticas. Belo Horizonte: ANALISA Diagnóstica; 2000. (2):5-26.
26. Dias EP, Soares MMS, Falci LM. Avaliação da função tireoidiana: uma visão simplificada. Belo Horizonte: Foco Informativo Médico da Rede de Laboratórios Associados (REDELAB); 2000.mar/apr; 2(5): 1-5.
27. Bergoglio LM, Mestman JH. Guía de Consenso para el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Tiroidea THE NATIONAL ACADEMY OF CLINICAL BIOCHEMISTRY, outubro de 2000. (www.nacb.org)
28. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem.* 1996; 42:141-5.

29. Bourdoux P. Measurement of iodine in the assessment of iodine deficiency. *IDD Newsletter*. 1988; 4(1):8-12.
30. Neale D, Burrow G, Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004; xi, 31(4):893-905.
31. Glinoe D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin Obstet Gynecol*. 1997;40(1):102-16.
32. Demers LM, Spencer CA. NACB Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease NACB National Academy of Clinical Biochemistry, Washington, DC, 2003 p.55-64 section 3E
33. Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Methods for measuring Iodine in Urine. UNICEF/WHO/ICCIDD, The Netherlands. 1993.
34. Indicators for assessing IDD status. Outcome indicators. Biochemical markers. *IDD Newsletter*. 1999; 15:33–39.
35. Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jørgensen T. Parity is associated with increased thyroid volume solely among smokers in an area with moderate to mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2002; 146: 39–43.
36. Kurioka Hiroko, Kentaro Takahashi and Miyazaki K, 2005. Maternal Thyroid Function during Pregnancy and Puerperal Period. *Endocrine Journal* 52: 587-591.
37. Harborne LR, Alexander CE, Thomson AJ, O'Reilly DStJ, Greer IA. Outcomes of pregnancy complicated by thyroid disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005; 45: 239–242
38. Andrade LJO, Cruz T, Daltro C, França CS, Nascimento AOS. Detecção do hipotireoidismo subclínico em gestantes com diferentes idades gestacionais. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005; 49(6): 923-9.
39. Kung AWC, Chau MT, Lao TT, Tam SCF, Low LCK. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(3):1010–4.

40. Smyth PPA, Hetherington AMT, Smith DF, Radcliff M, Otherlihy C. Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 92 (9) 2840-2843.
41. Glinoe D, Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: 276-87.
42. Berghout, A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *European Journal of Endocrinology.* 1998; 138:536–42.
43. Furlanetto TW, Peccin S, Fedrizzi D, Schneider M, Zimmer A, Reis P, et al. Prevalência de nódulos de tireóide em mulheres com 40 anos ou mais. *Rev Assoc Med Bras.* 2000; 46(4):331-4.
44. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:1768–77.
45. Kilby MD. Thyroid hormones and fetal brain development. *Clin Endocrinol.* 2003; 59, 280–1.
46. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn, *N Engl J Med.* 1981; 304(12):702-12.
47. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell K, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med.* 1994; 331:1739–44.
48. Elahi SL, Laeeq F, Syed Z, Rizvi SMH, Hyde RSW. Serum thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in maternal circulation and cord blood at the time of delivery. *Pak J Med Sci.* 2005; 21(3):325-30.
49. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated

- with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol.* 1999; 50:149–55.
50. Haddow JE, Glenn E, Palomaki BS, Walter C, Allan MD, Williams JR, et al Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999; 341:549–555.
51. Man EB, Brown JF, Scrunian SA. Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological deficits of progeny. *Ann Clin Lab Sci.* 1991; 21:227–39.
52. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental Outcomes?. 2005; 15 (1) 60-71.
53. Lazarus JH , Thyroid dysfunction: reproduction and postpartum thyroiditis. *Semin Reprod Med.* 2002; 20(4):381-8.
54. Pharoah PO, Butfield IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet.* 1971; 1(7694):308–10.
55. Glinoeer D. The thyroid in pregnancy: a European perspective. In: Oppenheimer JH, ed. *Thyroid Today.* 1995; 18:1-11
56. Thilly CH, Delange F, Lagasse R, Bourdoux P, Ramioul L, Berquist H, Ermans AM. Fetal hypothyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter. *J Clin Endocr Metab.* 1978; 47:354-360.
57. Costa, J.G., Bócio e gravidez. *Acta Med Port.* 2003; 16:339-40.
58. Fung HY, Kologlu M, Collison K, John R, Richards CJ, Hall R, et al. Postpartum thyroid dysfunction in mid Glamorgan. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 23;296(6617):241-4.
59. Larsen PR. Maternal thyroxine and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1989; 321:44-5.

60. LaFranchi S, Haddow JE, Hollowell JG, Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and development outcomes? *Thyroid*. 2005; 15(1):60-71.
61. Delbert A & Fisher M. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol*. 1997b; 40:16–31.
62. Chan S., Kilby M.D. Thyroid hormone and central nervous systems development. *Endocr J*. 2000; (165):1-8.
63. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage *Postgrad. Med. J*. 2001;77:217-20
64. Polk DH, Reviczky A, Lam RW, Fisher DA. Thyrotrophin releasing hormone in the ovine fetus: ontogeny and effect of thyroid hormone. *Am J Physiol*. 1991; 260: E53–E58
65. Fisher DA, Dussault JH, Sacks J, Chopra IJ. Ontogenesis of hypothalamic pituitary thyroid function and metabolism in man, sheep and rat. *Recent Prog Horm Res*. 1977; 33 59–116.
66. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N England J Med*. 1991a; 324 532–6.
67. Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, Morreale DE Escobar G. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. 1993, 77(6):1719-22.
68. Vulsmá T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med*. 1989;321:13-6.

69. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, et al. Neonatal Hypothyroxinemia: Effects of Iodine Intake and Premature Birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 1704–12.
70. Burrow GN. Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev,* 1993; 14:194–202.
71. Costa SM, Netto LN, Buescu A, Vaisman M. Hipotireoidismo na gestação. *Rev Bras Saúde Mater Infant.* 2004; 4(4):351-8.
72. Glinoe D, Delange F, Laboureur I, DeNayer P, Lejeune B, Kinthaert J, Bourdoux P, Maternal and neonatal thyroid function at birth in an area of marginally low iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75:800-5.
73. Glinoe D, Nayer De P, Delange F, et al. 1995 A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:258 –69.
74. Eltom A, Elnagar B, Elbagir M, Gebre-Medhin M. Thyroglobulin in serum as an indicator of iodine status during pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000;60(1):1-7.
75. Savin S, Cvejic D, Nedic O, Radosavljevic R. Thyroid hormone synthesis and storage in the thyroid gland of human neonates. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16(4):521-8.
76. Institute of Medicine; Food and Nutrition board. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. The National Academies Press; 2002 [cited 2003 Jun 23]. Available from: <http://books.nap.edu/books>.
77. Delange F. Optimal Iodine Nutrition during Pregnancy, Lactation and the Neonatal Period *Int J Endocrinol Metab,* 2004; 2:1-12

78. WHO/UNICEF/ICCIDD. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva, World Health Organization (unpublished document WHO/NUT 96.13). 1996.
79. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2006; 16(10):949-51.
80. Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*.1990; 71:276–287.
81. Rasmussen NG, Hornnes PJ & Hegedus L. Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and post partum: the goitrogenic effect of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160:1216–20.
82. Nelson M, Wickus GG, Caplan RH & Beguin EA. Thyroid gland size in pregnancy. An ultrasound and clinical study. *J Reprod Med*. 1987; 32:888–90.
83. Berghout A, Endert E, Ross A, Hogerzeil HV, Smits NJ & Wiersinga WM. Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women living in an iodine replete area. *Clinical Endocrinology*. 1994; 41:375–9.
84. Knobel M, Medeiros-Neto G. Moléstias associadas à carência crônica de iodo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004; 48(1):53-61.
85. Lisboa HRK, Argenta F, Gross JL. Definição do volume da tireóide em adultos normais ao ultra-som. Estudo preliminar *Revista AMRIGS*. 2000; 44 (3,4): 126-130.
86. Barca MF, Knobel M, Tomimori E, Córdia MS, Zugaib M, Medeiros-Neto G. Aspectos ultra-sonográficos e prevalência da tireoidite pós-parto em gestantes sem disfunção tireóidea atendidas em hospital público de São Paulo. *Arq Brás Endocrinol Metab*. 2001; 45(2):180-9.

87. HEGEDUS L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. Dan Med Bull Jun 1990;37(3):249-263.

ARTIGO EM INGLÊS

Thyroid Volume is Associated with Family History of Thyropathy in Pregnant Women with Adequate Iodine Intake: a cross-sectional study in southern Brazil

Rosane Soares^{1,3}, Roberta Vanacor^{1,3}, Denise Manica⁴, Luciano Labrea Dorneles⁴,
Vinícius Resende², Tania Weber Furlanetto^{1,3}

¹Laboratory for Chronic Disease Study, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

²Radiology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

³Post-Graduation Program in Medicine: Medical Sciences, Medicine School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

⁴School Medicine, UFRGS, Porto Alegre, Brazil

Address reprint requests to:

Tania Weber Furlanetto

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 - sala 700

Bairro Rio Branco – Porto Alegre – RS

90035-003

Phone +55 51 2101-8837

furlanet@cpovo.net

Abstract

Maternal euthyroidism is important for the fetal neural development. For this reason, adequate iodine nutrition during pregnancy is an important public health objective and should be periodically revised. The objective of this study was to measure UI excretion and the factors associated with TV, in pregnant women in southern Brazil, to evaluate iodine nutrition in this population subgroup. The median UI of the 147 evaluated pregnant women was 22.4 µg/dL (P25=16.4 µg/dL and P75=28.6 µg/dL). Serum levels of free T₄ and thyroglobulin did not correlate with UI, but there was a weak inverse correlation between serum levels of TSH and UI ($r=-0.200$; $p=0.02$). TV, calculated through ultrasound in 57 women, was significantly associated with FHTD ($p=0.002$) and BMI ($p=0.03$), but there was no association with UI, corrected or not for creatinine, current or previous smoking, gestational age, parity or previous oral contraceptive use. Conclusions: the studied women had adequate iodine intake. In this situation, the main thyroid size determinants are genetic factors.

Introduction

Adequate maternal iodine intake is important for the fetal neural development, because iodine is essential for the production of thyroxin (T₄). In early pregnancy, the fetus is fully dependent on maternal T₄ for nervous system development. For this reason, if a woman is hypothyroid during pregnancy, it could provoke irreversible harm to the fetal brain (1-8).

Normal thyroid, during gestation, overproduces thyroid hormones (TH) in order to fulfill the increased demand for this hormone, partly due to the increase in thyroxin binding protein. For this reason, there is higher need for iodine during pregnancy,

which is also explained by the fact that iodine has to be supplied to the fetus (9-12).

Iodine deficiency is still a problem in some countries, and it is the most frequent cause of mental retardation in the world, which can be prevented. This explains why adequate iodine nutrition during pregnancy is an important public health objective (10, 13).

The recommended nutrient intake (RNI) for iodine during pregnancy has been modified recently. In 1996, it was 200 µg/day according to ICCIDD, UNICEF and WHO (14). In 2002, the American Food and Nutrition Board recommended 220 µg/day (15), which corresponds to the excretion of about 150 µg of iodine per liter of urine. More recently, an International Expert Committee, supported by the World Health Organization, reevaluated the RNI for iodine during pregnancy. The consensus reached by the panel was that it should be 200-300 µg/day, with an average of 250 µg/day. The adequate median urinary iodine (UI) excretion is 150-249 µg/L, whereas median UI concentrations above 250 µg/L are more than adequate and over 500 µg/L is excessive (16), as shown in Table 1.

In adequate nutritional conditions, the normal thyroid of a pregnant woman is able to supply the required TH, without alterations in its size (17-19). When iodine intake is insufficient, TSH and thyroglobulin are higher in maternal serum and thyroid volume (TV) is increased. In more serious cases of deficiency, maternal hypothyroidism will occur (20-24).

In Brazil, salt iodization is required by law and there are evidences that the iodine intake is over the recommended values (25, 26). However, we have found only one study with pregnant women, performed in São Paulo, which included 20 normal pregnant women in their first trimester. The mean urinary iodine excretion was 167.8 µg/L (27).

The objective of this study was to measure UI excretion and the factors

associated with TV, in pregnant women in southern Brazil, to evaluate iodine nutrition in this population subgroup.

Subjects and Methods

Population sample

Data were collected in the morning at a governmental health care facility of Porto Alegre, through convenience sampling of pregnant women that came in for routine prenatal visit, between July/2003 and September/2005. Women were included after free and informed consent, as defined by the Research Ethics Committee (CEP - *Comitê de Ética em Pesquisa*) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and answered a questionnaire on their family history of thyroid disease (FHTD), previous oral contraceptive intake use, current or previous smoking habit, parity, age and gestational age. Samples of blood and urine were also collected. Thyroid ultrasound was performed in 57 women, at the Radiology Division of the HCPA. Weight and height, with which the body mass index was calculated [(BMI) = weight (kg)/height² (m)], were obtained from medical charts.

Pregnant women with chronic renal disease, multiple gestations, auto-immune disease or thyroid disease were excluded. Women with current or previous use of medications containing iodine, in the last 7 days; diuretics, in the last four weeks; thyroid hormones, lithium, antithyroid medications, in the last six weeks; or amiodarone, in the last six months, were also excluded.

TV was calculated by the same observer (VR), who did not know any information on the pregnant women, through Aloka 4000 ultrasonography equipment, using a 7.5 MHz linear transducer, as described before (28).

Serum and urine were kept at -70°C . Urine samples, after being thawed for creatinine measurement, were stored at -20°C , for subsequent iodine measurement. UI measurement was performed at the Laboratory for Chronic Diseases of the Research Center at the HCPA and was based on its indirect detection, through serum ammonium sulfate, in Sandell-Kolthoff reaction, according to the technique described by Pino (29), but modified. The results were read using an Anthos 2010 equipment. The intra-assay coefficient of variation was 5% and the inter-assay coefficient of variation was 3%, for a $5.2\ \mu\text{g/dL}$ sample. Samples were analyzed in triplicate measurements, when the first measurement was $< 5\ \mu\text{g/dL}$, or duplicate measurements, on different days. Urinary creatinine was measured according to the HCPA routine.

TSH (normal range: $0.27\text{-}4.2\ \mu\text{UI/mL}$ and intra-assay coefficient of variation: $0.04\ \mu\text{UI/mL}$), free T_4 (normal range: $0.93\text{-}1.7\ \text{ng/dL}$ and intra-assay coefficient of variation: $2.66\ \text{ng/dL}$) and thyroglobulin (normal range: $1.4\text{-}78\ \text{ng/mL}$ and intra-assay coefficient of variation: $3.38\ \text{ng/mL}$) were measured through electrochemiluminescence immunoassay, in the same assay, using commercial kits (Elecsys, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Data analysis

UI-related data were evaluated with frequency measurements. Factors possibly associated with TV were evaluated through Student or Mann-Whitney tests, nonparametric analysis of variance, and Pearson and Spearman correlation coefficients, when indicated. Multiple linear regression analysis was used to isolate possibly confusing variables. Data are presented as mean and standard deviation, median values and 25th and 75th percentiles and n of the total. Results were considered as statistically significant when $p < 0.05$. All analyses were performed using

SPSS, version 10.0.

Results

The study included 147 pregnant women, whose characteristics are presented in Table 2, and are similar when compared to the characteristics of women submitted to thyroid ultrasound (n=57, data not shown).

Mean UI was 22.6 ± 8 $\mu\text{g/dL}$ and median UI was $22.4 \mu\text{g/dL}$ (P25= $16.4 \mu\text{g/dL}$ and P75= $28.6 \mu\text{g/dL}$). When UI was divided into quintiles, it was less than adequate in 20% and more than adequate in 40% of the pregnant women, as shown in Figure 1. Only 2% of the studied pregnant women had UI lower than $5 \mu\text{g/dL}$ and 12.9 % had UI under $13 \mu\text{g/dL}$.

A weak and inverse correlation between TSH and UI was present ($r=-0.200$; $p=0.02$), as shown in Figure 2. No correlation between thyroglobulin ($r=-0.069$; $p=0.608$) or free T₄ ($r=0.116$; $p=0.188$) and UI was observed.

Mean TSH, free T₄ and thyroglobulin serum levels were similar in pregnant women divided into groups, according to the UI quintiles (data not shown).

There was no association between TV and age ($r=0.112$; $p=0.407$), height ($r=-0.241$; $p=0.07$), gestational age ($r=0.224$; $p=0.095$), parity ($r=0.235$; $p=0.08$), previous oral contraceptive use ($r=0.114$; $p=0.413$), current or previous smoking ($F=0.049$; $p=0.953$); serum free T₄ ($r=-0.058$; $p=0.673$), TSH ($r=-0.196$; $p=0.152$), and thyroglobulin levels ($r=0.213$; $p=0.126$), or UI corrected for creatinine ($r=-0.033$; $p=0.808$) or not ($r=-0.129$; $p=0.338$).

TV was positively correlated with BMI ($r=0.313$ $p=0.018$) and was higher in women with FHTD ($r=-3.302$; $p=0.002$), as shown in Figure 3. In a multivariate analysis model, which included FHTD, BMI, gestational age and parity, TV was significantly associated with FHTD ($p=0.002$) and BMI ($p=0.03$), as presented in Table 3.

Discussion

In 147 pregnant women, UI was compatible with adequate iodine nutrition, and TV was correlated with BMI and FHTD.

Pregnant women divided by UI quintiles showed 20% with under adequate excretion and 40% with more than adequate excretion. However, the absence of correlation between TV, serum free T₄ or serum thyroglobulin with UI was compatible with adequate iodine nutrition in this group. Only a weak inverse correlation between TSH and UI could indicate that some of the pregnant women had insufficient iodine intake (22, 30). In total, 12.9% of the pregnant women had UI under 13 µg/dL, which would correspond to a lower estimated daily iodine intake than the minimum recommended, i.e., 200 µg of iodine per day. However, it is known that the UI varies from one day to another (31) and during the day (32), which makes the individual iodine sufficiency evaluation more complex.

In previous studies, smoking was associated (33) or not (34) with increased TV in normal individuals or increased prevalence of goiter in the population (35-37). A low iodine nutrition(34, 38) and parity (39) could be partly responsible for thyroid changes associated with smoking. Parity, as a determinant of TV, also seems to be related to iodine deficiency, even when moderate (40). In this series, there was no correlation between TV with smoking, parity and previous oral contraceptive intake. This reinforces the idea that iodine sufficiency has a protective role against the goitrogenic effect of parity and smoking. However, it is possible that we have not identified any association between TV and smoking or parity due to its small size and the sample uniformity, regarding age, and low parity.

In a study with twins, it was observed, in normal women, that TV was more susceptible to environmental influences than in men. It was estimated that around 50%

of the TV could be a result of genetic characteristics. In women, TV was associated with BMI, and serum free T4 and TSH, and it was not associated with smoking, parity and hormone replacement therapy (33). The fact that TV was related only to FHTD and BMI suggests a higher contribution of genetic factors than of environmental factors to TV, in these pregnant women. (41).

Conclusions: the studied pregnant women had adequate iodine nutrition. In this situation, the main thyroid size determinants are genetic factors.

Acknowledgments

This study was sponsored by the Incentive Fund to Research and Events (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), CNPq and CAPES-PROF, Post-Graduation Program in Medicine: Medical Sciences of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Table 1- Recommended Nutrition Intake for Iodine (RNII), and Classification of Urinary Iodine (UI), in Pregnant Women

<i>Entity</i>	<i>IIR</i>	<i>Median UI (µg/mL)</i>		
		Adequate	More than adequate	Excessive
ICCIDD, UNICEF, WHO ¹	200 µg			
Food and Nutrition Board EUA ²	220 µg			
Comitê de especialistas, WHO ³	200-300µg	15-24,9	25 -50	>50

Root: ¹WHO, UNICEF e ICCIDD (14), ²Institute of Medicine (15) e ³Becker DV et al (16)

Table 2- Characteristics of the Healthy Pregnant Women [n]

Age (years)	26,8±6,4 [147]
Weight (kg)	71,0±12,5 [146]
Height (cm)	161,2±6,1 [145]
BMI (kg/m ²)	27,5±5,3 [145]
Gestational age (weeks)	32(27/36) [141]
Parity (n)	1(1/2) [147]
OC use (months)	48(12/96) [109]
FHTD (n)	20/147
Smoking (n)	24/147
Previous smoking (n)	48/147
Free T4 (ng/dL)	0,95±0,14 [131]
TSH (μUI/mL)	1,95(1,51/2,55) [131]
Tg (ng/mL)	17,1(9,9/25,8)[53]
UI (μg/dL)	22,6±8,7 [147]
Thyroid size (mL)	8,38±3,38 [57]

Data are shown as mean ± standard deviation, median (percentile25/percentile 75) e n/n total. BMI: Body mass index, OC: oral contraceptive; FHTD: family history of thyroid disease; Tg: thyroglobulin; UI: urinary iodine

Table 3 Multiple Linear Regression Analyses of Factors Affecting Thyroid Size in Pregnant Women

Variable	B	Beta	p
(Constant)	-2,549		0,449
BMI	0,244	0,281	0,029
FHTD	3.188	0.388	0,002
G Age	-0.017	0.028	0.828
Parity	0.092	0.023	0.853

Dependent variable: thyroid Size, Beta: intercept, B: coefficient, G Age: gestation age

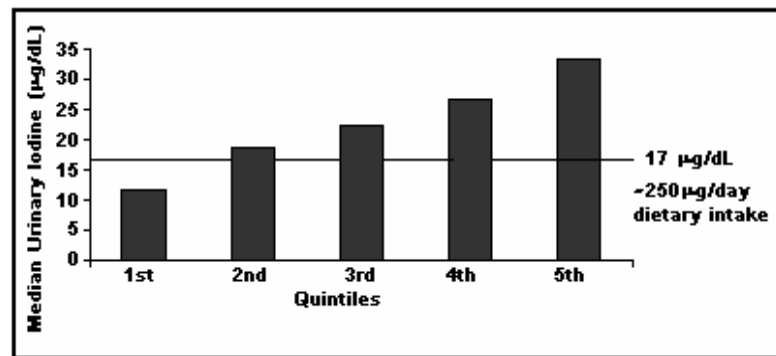


Figure 1- Urinary iodine by quintiles in 147 healthy pregnancy women.

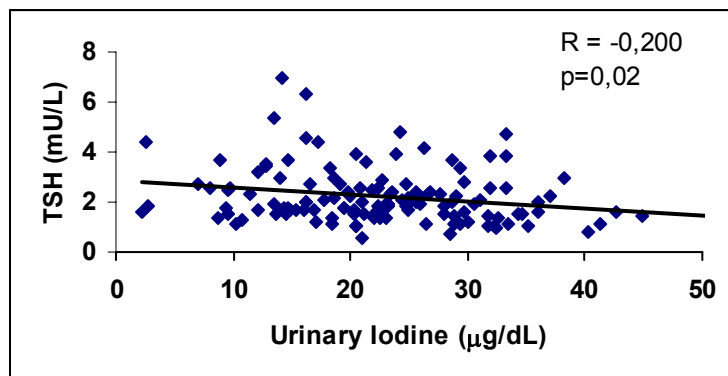


Figure 2- Correlation between Serum TSH Levels and Urinary Iodine in Healthy Pregnant Women, in southern Brazil

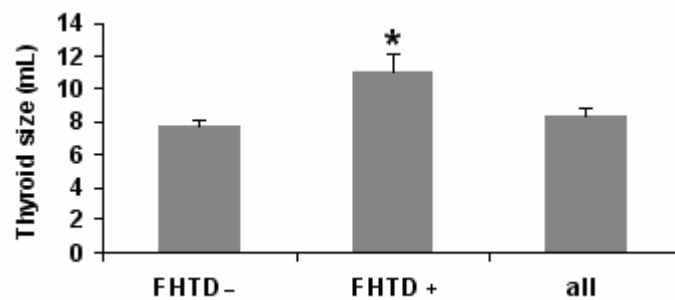


Figure 3- Thyroid size in pregnant women, with family history disease (FHTD+, n = 12) or not (FHTD-, n = 45). Data are shown as mean \pm standard error of the mean.

* $p < 0,002$

References

1. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol.* 2004 Nov;151 Suppl 3:U25-37.
2. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Feb;50(2):149-55.
3. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19;341(8):549-55.
4. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Dec;89(12):6054-60.

5. Mitchell ML, Klein RZ, Sargent JD, Meter RA, Haddow JE, Waisbren SE, et al. Iodine sufficiency and measurements of thyroid function in maternal hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 May;58(5):612-6.
6. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J*. 2001 Apr;77(906):217-20.
7. Smit BJ, Kok JH, Vulsma T, Briet JM, Boer K, Wiersinga WM. Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. *Acta Paediatr*. 2000 Mar;89(3):291-5.
8. Pharoah P, Connolly K. Effects of maternal iodine supplementation during pregnancy. *Archives of Diseases of Childhood*. 1991;66(1):145-7.
9. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2004 Jul 15;351(3):241-9.
10. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: recommendations of the american thyroid association. *Thyroid*. 2006 Oct;16(10):949-51.
11. Glinoe D. Iodine Nutrition Requirements during Pregnancy. *Thyroid*. 2006;16(10):947-8.
12. Visser TJ. The elemental importance of sufficient iodine intake: a trace is not enough. *Endocrinology*. 2006 May;147(5):2095-7.
13. De Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H. Iodine status worldwide. WHO database on iodine deficiency; 2004.
14. WHO, UNICEF, ICCIDD. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva, World Health Organization, 1996 (unpublished document WHO/NUT 96.13). 1996.

15. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes of vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. 2002.
16. De Benoist B, Delange F, ID H. Prevention and Control of Iodine Deficiency in Lactating and Pregnant Women and in Children less than two Years old: Conclusions and recommendations. Public Health Nutrition (in press). 2006.
17. Antonangeli L, Maccherini D, Cavaliere R, Di Giulio C, Reinhardt B, Pinchera A, et al. Comparison of two different doses of iodide in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: a longitudinal study. Eur J Endocrinol. 2002 Jul;147(1):29-34.
18. Berghout A, Endert E, Ross A, Hogerzeil HV, Smits NJ, Wiersinga WM. Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women living in an iodine replete area. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Sep; 41(3):375-9.
19. Rezvanian H, Aminorroaya A, Majlesi M, Amini A, Hekmatnia A, Kachoie A, et al. Thyroid size and iodine intake in iodine-repleted pregnant women in Isfahan, Iran. Endocr Pract. 2002 Jan-Feb;8(1):23-8.
20. Glinoe D, Delange F, Laboureur I, de Nayer P, Lejeune B, Kinthaert J, et al. Maternal and neonatal thyroid function at birth in an area of marginally low iodine intake. J Clin Endocrinol Metab. 1992 Sep;75(3):800-5.
21. Kung AW, Lao TT, Chau MT, Tam SC, Low LC. Goitrogenesis during pregnancy and neonatal hypothyroxinaemia in a borderline iodine sufficient area. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 Dec;53(6):725-31.
22. Glinoe D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Jan;80(1):258-69.

23. Chaouki ML, Benmiloud M. Prevention of iodine deficiency disorders by oral administration of lipiodol during pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 1994 Jun;130(6):547-51.
24. Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS, et al. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Oct; 77(4):1078-83.
25. Duarte G, Tomimori E, Boriolli R. Echographic evaluation of the thyroid gland and urinary iodine concentration in schoolchildren from distinct regions of the State of Sao Paulo, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2004; 48(6):842-8.
26. Rossi A, Tomimori E, Camargo R, Medeiros-Neto G. Determination of thyroid volume by Sonography in healthy Brazilian schoolchildren. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2002; 30(4):226-31.
27. Barca M, Knobel M, Tomimori E, Córdia M, Zugaib M, Medeiros-Neto G. Aspectos Ultra-Sonográficos e Prevalência da Tireoidite Pós-Parto em Gestantes Sem Disfunção Tireóidea Atendidas em Hospital Público de São Paulo *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2001; 45(2):180-9.
28. Knudsen N BB, Bulow I, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Validation of Ultrasonography of the Thyroid Gland for Epidemiological Purposes. *Thyroid* 1999; 9(11):1069-74.
29. Pino S, Fang S, Braverman L. Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. *Clinical Chemistry*. 1996;42(2):239-43.
30. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;18(2):133-52.
31. Rasmussen L, Ovesen L, Christiansen E. Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999; 53(5):401-7.

32. Als C, Helbling A, Peter C, Haldimann M, Zimmerli B, Gerber H. Urinary Iodine Concentration follows a Circadian Rhythm: A Study with 3023 Spot Urine Samples in Adults and Children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85(4):1367-9.
33. Hansen PS, Brix TH, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, Kyvik KO, Hegedus L. Genetic and environmental causes of individual differences in thyroid size: a study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2071-7.
34. Gomez J, Maravall F, Gomez N, Guma A, Soler J. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected. *Clinical Endocrinology*. 2000;53(5):629-34.
35. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(4):439-43.
36. Hegedus L, Karstrup S, Veiergang D, Jacobsen B, Skovsted L, Feldt-Rasmussen U. High frequency of goitre in cigarette smokers. *Clinical Endocrinology*. 1985;22(3):287-92.
37. Galanti MR, Granath F, Cnattingius S, Ekblom-Schnell A, Ekblom A. Cigarette smoking and the risk of goitre and thyroid nodules amongst parous women. *J Intern Med*. 2005 Sep;258(3):257-64.
38. Barrere X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, et al. Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clinical Endocrinology*. 2000;52(3):273-8.
39. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T. Parity is associated with increased thyroid volume solely among smokers in an area with moderate to mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2002 Jan;146(1):39-43.

40. Rotondi M, Amato G, Biondi B, Mazziotti G, Del Buono A, Rotonda Nicchio M, et al. Parity as a thyroid size-determining factor in areas with moderate iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Dec;85(12):4534-7.
41. Langer P, Tajtakova M, Bohov P, Klimes I. Possible role of genetic factors in thyroid growth rate and in the assessment of upper limit of normal thyroid volume in iodine-replete adolescents. *Thyroid.* 1999; 9(6):557-62.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

O Volume da Tireóide se Associa à História Familiar de Tireopatia em Mulheres Gestantes com Aporte Suficiente de Iodo: Um corte transversal no sul do Brasil.

Rosane Soares^{1,3}, Roberta Vanacor^{1,3}, Denise Manica⁴, Luciano Labrea Dorneles¹,
Vinícius Resende², Tania Weber Furlanetto^{1,3}

¹Laboratório para Estudo de Doenças Crônicas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre –RS, Brasil

²Serviço de Radiologia, HCPA, Porto Alegre – RS, Brasil

³Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre – RS, Brasil

⁴Faculdade de Medicina (Acadêmicos), UFRGS, Porto Alegre – RS, Brasil

Endereço para correspondência:

Tania Weber Furlanetto

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 sala 700

Bairro Rio Branco – Porto Alegre – RS. Cep 90035-003

Fone (+55-0xx51) 2101-8837

furlanet@cpovo.net

Resumo

O eutireoidismo materno é importante para o neuro-desenvolvimento fetal. Em função disso, a nutrição adequada de iodo na gestação é um objetivo importante de saúde pública e deve ser revisada periodicamente. O objetivo do presente estudo foi medir a excreção urinária de iodo (UI) e os fatores associados ao volume da tireóide (VT), em gestantes sem evidência de doença da tireóide, no sul do Brasil, para aferir a suficiência de iodo, nesse subgrupo populacional. A mediana da UI das 147 gestantes avaliadas foi 22,4 µg/dL (P25=16,4 µg/dL e P75=28,6 µg/dL). Os níveis séricos de tiroxina livre T₄ livre e tireoglobulina não se associaram à UI, mas houve correlação inversa fraca entre os níveis séricos de TSH e UI ($r=-0,200$; $p=0,02$). O VT, estimado por ecografia em 57 mulheres, se associou de modo significativo e independente a HFDT ($p=0,002$) e ao IMC ($p=0,03$), não se encontrando associação com UI, corrigida ou não para creatinina, tabagismo atual ou prévio, idade gestacional, paridade ou tempo de uso prévio de contraceptivos orais. Conclusões: A ingestão de iodo foi adequada nas mulheres estudadas. Nessa situação, os principais determinantes do tamanho da tireóide são fatores genéticos.

Introdução

A ingestão adequada de iodo pela gestante é importante para o neuro-desenvolvimento fetal, porque o iodo é essencial para a produção de tiroxina (T₄). No início da gestação, o concepto é totalmente dependente do T₄ materno para o desenvolvimento do sistema nervoso central, por isso, se ocorrer hipotireoidismo na gestante, pode haver dano irreversível para o cérebro fetal (1-8).

A tireóide normal, durante a gestação, aumenta a produção de hormônio

tireoidiano (HT) para suprir o aumento de demanda desse hormônio que ocorre, em parte, pelo aumento da proteína carreadora de T₄. Em função disso, há maior necessidade de iodo na gestação, que ocorre também pelo fornecimento de iodo para o feto (9-12).

A deficiência de iodo ainda pode ser encontrada em alguns países e é considerada a causa mais freqüente de retardo mental, que se pode prevenir, no mundo. Deste modo, a adequada nutrição de iodo durante a gestação é um importante objetivo da saúde pública (10, 13).

A ingestão de iodo recomendada, na gestação, tem sido modificada, recentemente. Em 1996, foi recomendada a ingestão de 200 µg/dia pelo ICCIDD, UNICEF e WHO (10, 14). Em 2002, o Comitê de Nutrição e Alimentação dos EUA recomendou a ingestão de 220 µg de iodo por dia, pelas gestantes (15), o que corresponde à excreção aproximada de 150 µg de iodo por litro de urina. Mais recentemente, um Comitê de Especialistas, sob os auspícios da Organização Mundial de Saúde, reavaliou o aporte de iodo recomendado na gestação. O consenso foi que a ingestão de iodo ingerida pela gestante deveria ser de 200-300 µg/dia, com uma média de 250 µg/dia. A mediana da excreção urinária de iodo estaria adequada entre 150-249 µg/L, seria mais do que adequada acima de 250 µg/L e excessiva acima de 500 µg/L (16), conforme Tabela 1.

Em condições nutricionais ótimas, a tireóide da gestante, quando normal, se adapta às necessidades da gravidez, sem que haja alterações no volume da glândula (17-19). Quando o aporte de iodo é insuficiente, há aumento do TSH e da tireoglobulina (Tg) no soro da gestante e aumento do volume da tireóide e, em casos de deficiência mais acentuada, hipotireoidismo materno (20-24).

No Brasil, a iodação do sal é obrigatória por lei e existem evidências que a ingestão de iodo é acima da recomendada (25, 26). No entanto, encontramos apenas

um estudo em gestantes, realizado em São Paulo, que incluiu 20 mulheres normais no primeiro trimestre da gestação. Foi encontrada uma mediana de excreção de iodo de 167,8 µg/L (27).

O objetivo do presente estudo foi estudar a excreção urinária de iodo (UI) e os fatores associados ao volume da tireóide (VT), em gestantes no sul do Brasil, para aferir a suficiência de iodo nesse subgrupo populacional.

Sujeitos e Métodos

Amostra da população

Os dados foram colhidos, pela manhã, em um Posto de Saúde de Porto Alegre, em uma amostra de conveniência de gestantes que vinham para consulta pré-natal de rotina, entre julho/2003 a setembro/2005. As gestantes foram incluídas após consentimento livre e esclarecido, conforme o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e responderam a um questionário sobre história familiar de doença da tireóide (HFDT), tempo de uso de anticoncepcional oral, fumo atual ou prévio, paridade, idade e idade gestacional. Amostras de sangue e urina foi obtida. Cinquenta e sete mulheres realizaram exame ecográfico da tireóide no Serviço de Radiologia do HCPA. O peso e a altura, com os quais foi calculado o índice de massa corporal [(IMC)= peso (kg)/altura² (m)], foram obtidos do prontuário.

Foram excluídas do estudo as gestantes com doença renal crônica, gestações múltiplas, história de doença auto-imune ou história de doença da tireóide, em uso atual ou prévio de medicamentos contendo iodo (semana anterior), diuréticos (últimas quatro semanas), hormônios tireoidianos, lítio ou antitireoidianos (últimas seis semanas) ou amiodarona (últimos seis meses).

O volume da tireóide (VT) foi estimado pelo mesmo observador (VR), que não conhecia qualquer dado das mulheres, por ultra-sonografia, com equipamento Aloka 4000, usando transdutor linear de 7,5 MHz, conforme descrito anteriormente (28).

O soro e a urina foram conservados a -70°C . A urina, após ser descongelada para a dosagem da creatinina, foi sendo armazenada a -20°C , para dosagem posterior do iodo. A determinação do iodo urinário (UI) foi feita no Laboratório para Estudo de Doenças Crônicas do Centro de Pesquisas do HCPA e baseou-se na detecção indireta do mesmo, pela redução do sulfato cérico amoniacal, na reação de Sandell-Kolthoff, conforme a técnica descrita por Pino (29), modificada. A leitura foi feita em aparelho Anthos 2010. O coeficiente de variação intra-ensaio foi 5% e o coeficiente de variação inter-ensaio foi 3%, para uma amostra de 5,2 $\mu\text{g/dL}$. As amostras foram medidas em triplicata, quando a primeira dosagem era $< 5 \mu\text{g/dL}$, ou duplicata, nos outros casos, em dias diferentes. A creatinina urinária foi medida conforme a rotina do HCPA.

TSH (valor normal: 0,27-4,2 $\mu\text{UI/mL}$ e coeficiente de variação intra-ensaio de 0,04 $\mu\text{UI/mL}$), tiroxina livre (T_4L) (valor normal: 0,93-1,7 ng/dL e coeficiente de variação intra-ensaio de 2,66 ng/dL) e Tg (valor normal: 1,4-78 ng/mL e coeficiente de variação intra-ensaio de 3,38 ng/mL) foram medidos por imunoensaio de eletroquimioluminescência, no mesmo ensaio, utilizando kits comerciais Elecsys, Roche (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Análise de dados

Os dados relacionados à UI foram avaliados com medidas de frequência. Possíveis fatores associados ao volume da tireóide foram avaliados por intermédio dos testes t de Student, teste de Mann-Whitney, análise de variância não paramétrica e coeficientes de Pearson e Spearman, quando indicado. Análise de regressão linear

múltipla foi utilizada para isolar variáveis possivelmente confundidoras. Os dados são apresentados como média e desvio padrão, mediana e percentil 25 e 75 e n do total. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. Todas as análises foram feitas utilizando o programa SPSS versão 10.0.

Resultados

Foram incluídas no estudo 147 gestantes, cujas características estão descritas na Tabela 2 e são semelhantes entre as que realizaram ecografia (n=57) e todo o grupo (dados não mostrados).

A média da UI foi $22,6 \pm 8,7 \mu\text{g/dL}$ e a mediana foi $22,4 \mu\text{g/dL}$ (P25= $16,4 \mu\text{g/dL}$ e P75= $28,6 \mu\text{g/dL}$). Quando a UI foi dividida em quintis, a UI foi menos do que adequada em 20% e mais do que adequada em 40% das gestantes. Esses dados são mostrados na Figura 1. Apenas 2% das gestantes estudadas tiveram UI inferior a $5 \mu\text{g/dL}$ e 12,9 % tiveram UI abaixo de $13 \mu\text{g/dL}$.

O TSH se correlacionou fracamente de modo inverso à UI ($r=-0,200$; $p=0,02$), conforme Figura 2. Não se observou correlação da tireoglobulina ($r=-0,069$; $p=0,608$) ou T_4L ($r=0,116$; $p=0,188$) com a UI.

Os níveis médios de TSH, T_4L e Tg, no soro, foram semelhantes nas gestantes divididas em grupos, conforme os quintis de UI (dados não mostrados).

Não se encontrou associação entre VT e idade ($r=0,112$; $p=0,407$), altura ($r=-0,241$; $p=0,07$), peso corporal ($r=0,203$; $p=0,13$), idade gestacional ($r=0,224$; $p=0,095$), número de gestações ($r=0,235$; $p=0,08$), tempo de uso prévio de contraceptivos orais ($r=0,114$; $p=0,413$), tempo de fumo atual ou prévio ($r=0,049$; $p=0,953$), T_4L ($r=-0,058$; $p=0,673$), TSH ($p=-0,196$; $p=0,152$), Tg ($r=0,213$; $p=0,126$) ou excreção UI corrigida ($p=-0,033$; $p=0,808$) ou não ($r=-0,129$; $p=0,338$) pela creatinina.

O VT se correlacionou de modo positivo ao IMC ($r=0,313$ $p=0,018$) e foi maior nas mulheres com HFDT ($r=-3,302$; $p=0,002$), conforme Figura 3. Em um modelo de análise multivariada, no qual foram incluídos HFDT, IMC, idade gestacional e número de gestações, o VT se associou de modo significativo a HFDT ($p=0,002$) e ao IMC ($p<0,03$), conforme Tabela 3.

Discussão

Em 147 gestantes estudadas, a UI foi compatível com nutrição adequada de iodo e o VT se associou ao IMC e a HFDT.

A divisão das gestantes pelos quintis da UI mostrou 20% com excreção abaixo do adequado e 40% com excreção mais do que adequada. No entanto, a ausência de associação entre VT, T_4L ou Tg com a UI foi compatível com suficiência de iodo nesse grupo. Somente a correlação inversa fraca entre TSH e UI poderia indicar que algumas das gestantes não estivessem recebendo a quantidade necessária de iodo (22, 30). Treze por cento das gestantes tiveram UI abaixo de $13\mu\text{g/dL}$ o que corresponderia a uma ingestão estimada diária de iodo menor que o mínimo recomendado, isso é, $200\mu\text{g}$ de iodo por dia. No entanto, é sabido que a UI varia de dia para dia (31) e durante o dia (32), o que torna mais complexa a aferição da suficiência iodada, individualmente.

Em estudos anteriores, o hábito de fumar foi associado (33) ou não (34) a aumento do VT em indivíduos normais e a aumento da prevalência de bócio na população (35-37). Parte desse problema poderia estar associado à oferta de iodo(34, 38) e número de gestações prévias (39). A paridade, como fator determinante do volume da tireóide, também parece estar relacionada à deficiência de iodo, mesmo moderada (40). No presente estudo, não houve associação do VT com tabagismo,

paridade e tempo de uso prévio de contraceptivos orais. Esses achados reforçam a idéia que a nutrição adequada de iodo tem um papel protetor contra o efeito bociogênico da paridade e do fumo. No entanto, é possível que não tenhamos identificado uma associação existente pelo tamanho pequeno e, também, pela uniformidade da amostra, quanto à idade, baixa paridade e uso freqüente de contraceptivos orais.

Em um estudo de gêmeos saudáveis, observou-se que, nas mulheres, o VT foi mais suscetível às influências ambientais que nos homens. Foi estimado que em torno de 50% do VT poderia ser atribuído às características genéticas. Nas mulheres, o VT se associou ao IMC, T4 livre e TSH, não havendo associação com fumo, gestações prévias e uso de hormônios femininos exógenos (33). O fato do VT se relacionar apenas à HF e ao IMC é sugestivo de uma contribuição maior dos fatores genéticos do que ambientais para o mesmo, nas gestantes estudadas (41).

Conclusões: A ingestão de iodo foi adequada nas mulheres estudadas. Nessa situação, os principais determinantes do tamanho da tireóide são fatores genéticos.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), CNPq e CAPES-PROF, Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Tabela 1- Ingestão de iodo recomendada (IIR) e classificação da excreção urinária de iodo (IU) na gestação

Entidade	IIR	Mediana da IU($\mu\text{g/dL}$)		
		Adequada	Mais do que adequada	Excessiva
ICCIDD, UNICEF, WHO ¹	200 μg			
Food and Nutrition Board EUA ²	220 μg			
Comitê de especialistas, WHO ³	200-300 μg	15-24,9	25 -50	>50

Fonte: ¹WHO, UNICEF e ICCIDD (79), ²Institute of Medicine (77) e ³Becker DV et al (80)

Tabela 2- Características Basais das Gestantes Avaliadas [n]

Idade (anos)	26,8 \pm 6,4 [147]
Peso (kg)	71,0 \pm 12,5 [146]
Altura (cm)	161,2 \pm 6,1 [145]
IMC (kg/m ²)	27,5 \pm 5,3 [145]
Idade Gestacional (semanas)	32(27/36) [141]
Gestações (n)	1(1/2) [147]
Tempo de ACO (meses)	48(12/96) [109]
HFDT (n)	20/147
Tabagismo (n)	24/147
Tabagismo prévio (n)	48/147
T ₄ L (ng/dL)	0,95 \pm 0,14 [131]
TSH ($\mu\text{UI/mL}$)	1,95(1,51/2,55) [131]
Tg (ng/mL)	17,1(9,9/25,8)[53]

IU ($\mu\text{g/dL}$)	22,6 \pm 8,7 [147]
Volume da tireóide (mL)	8,38 \pm 3,38 [57]

Os dados são mostrados como média \pm desvio padrão, mediana (p_{25}/p_{75}) e n/n total.

ACO: contraceptivo oral, HFDT: história familiar de doença da tireóide, IMC: índice de massa corporal

Tabela 3- Análise de regressão linear múltipla dos fatores associados ao volume da tireóide em gestantes

Variável	B	Beta	p
(Constante)	-2,549		0,449
IMC	0,244	0,281	0,029
HFDT	3.188	0.388	0,002
Idade Gestacional	-0.017	0.028	0.828
Paridade	0.092	0.023	0.853

Variável Dependente: volume da tireóide, Beta: intercepto, B: coeficiente

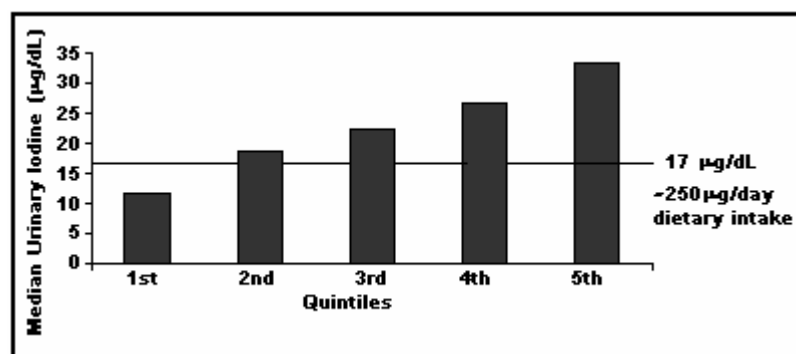


Figura 1- Concentração urinária das 147 mulheres gestantes, em quintiles

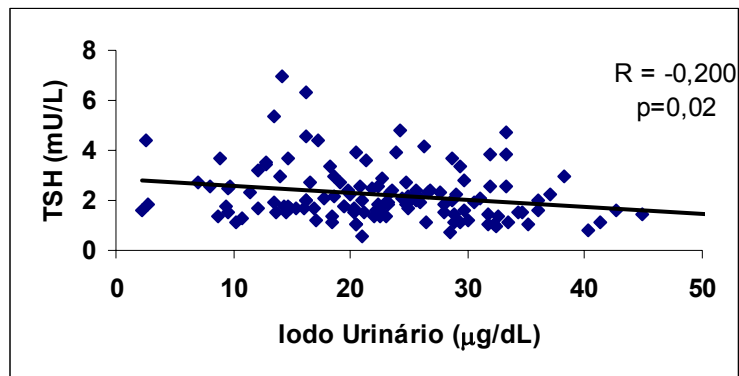


Figura 2- Correlação entre níveis séricos de TSH e iodo urinário em gestantes normais no sul do Brasil

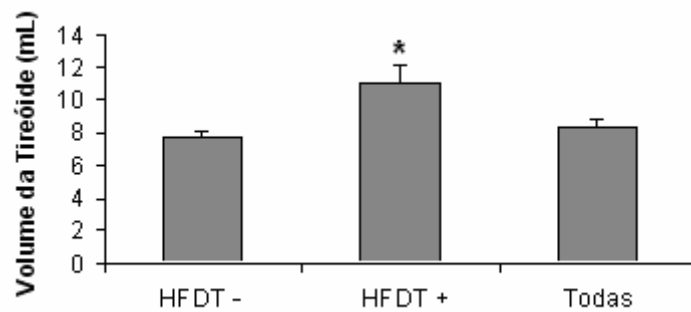


Figura 3- Volume da tireóide (média \pm erro padrão da média), em gestantes, com história familiar de doença da tireóide (FHTD+, n=12) ou não (FHTD-, n=45) * p <0,002

References

1. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. Eur J Endocrinol. 2004 Nov;151 Suppl 3:U25-37.
2. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with

impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Feb;50(2):149-55.

3. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999 Aug 19;341(8):549-55.

4. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec;89(12):6054-60.

5. Mitchell ML, Klein RZ, Sargent JD, Meter RA, Haddow JE, Waisbren SE, et al. Iodine sufficiency and measurements of thyroid function in maternal hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 May;58(5):612-6.

6. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J*. 2001 Apr;77(906):217-20.

7. Smit BJ, Kok JH, Vulsma T, Briet JM, Boer K, Wiersinga WM. Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. *Acta Paediatr*. 2000 Mar;89(3):291-5.

8. Pharoah P, Connolly K. Effects of maternal iodine supplementation during pregnancy. *Archives of Diseases of Childhood*. 1991;66(1):145-7.

9. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2004 Jul 15;351(3):241-9.

10. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: recommendations of the American thyroid association. *Thyroid*. 2006 Oct;16(10):949-51.

11. Glinoe D. Iodine Nutrition Requirements during Pregnancy. *Thyroid*. 2006;16(10):947-8.
12. Visser TJ. The elemental importance of sufficient iodine intake: a trace is not enough. *Endocrinology*. 2006 May;147(5):2095-7.
13. De Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H. Iodine status worldwide. WHO database on iodine deficiency; 2004.
14. WHO, UNICEF, ICCIDD. Recommended Iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva, World Health Organization, 1996 (unpublished document WHO/NUT 96.13). 1996;
15. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes of vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. 2002.
16. De Benoist B, Delange F, ID H. Prevention and Control of Iodine Deficiency in Lactating and Pregnant Women and in Children less than two Years old: Conclusions and recommendations. *Public Health Nutrition* (in press). 2006.
17. Antonangeli L, Maccherini D, Cavaliere R, Di Giulio C, Reinhardt B, Pinchera A, et al. Comparison of two different doses of iodide in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol*. 2002 Jul;147(1):29-34.
18. Berghout A, Endert E, Ross A, Hogerzeil HV, Smits NJ, Wiersinga WM. Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women living in an iodine replete area. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Sep;41(3):375-9.
19. Rezvanian H, Aminorroaya A, Majlesi M, Amini A, Hekmatnia A, Kachoie A, et al. Thyroid size and iodine intake in iodine-repleted pregnant women in Isfahan, Iran. *Endocr Pract*. 2002 Jan-Feb;8(1):23-8.

20. Glinoeer D, Delange F, Laboureur I, de Nayer P, Lejeune B, Kinthaert J, et al. Maternal and neonatal thyroid function at birth in an area of marginally low iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Sep;75(3):800-5.
21. Kung AW, Lao TT, Chau MT, Tam SC, Low LC. Goitrogenesis during pregnancy and neonatal hypothyroxinaemia in a borderline iodine sufficient area. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Dec;53(6):725-31.
22. Glinoeer D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jan;80(1):258-69.
23. Chaouki ML, Benmiloud M. Prevention of iodine deficiency disorders by oral administration of lipiodol during pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 1994 Jun;130(6):547-51.
24. Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS, et al. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Oct;77(4):1078-83.
25. Duarte G, Tomimori E, Boriolli R. Echographic evaluation of the thyroid gland and urinary iodine concentration in schoolchildren from distinct regions of the State of Sao Paulo, Brazil. . *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.* 2004;48(6):842-8.
26. Rossi A, Tomimori E, Camargo R, Medeiros-Neto G. Determination of thyroid volume by Sonography in healthy Brazilian schoolchildren. . *Journal of Clinical Ultrasound.* 2002; 30(4):226-31.
27. Barca M, Knobel M, Tomimori E, Córdia M, Zugaib M, Medeiros-Neto G. Aspectos Ultra-Sonográficos e Prevalência da Tireoidite Pós-Parto em Gestantes Sem Disfunção Tireóidea Atendidas em Hospital Público de São Paulo *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2001; 45(2):180-9.

28. Knudsen N BB, Bulow I, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Validation of Ultrasonography of the Thyroid Gland for Epidemiological Purposes. *Thyroid* 1999; 9(11):1069-74.
29. Pin S, Fang S, Braverman L. Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. *Clinical Chemistry*. 1996; 42(2):239-43.
30. Glinoeer D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;18(2):133-52.
31. Rasmussen L, Ovesen L, Christiansen E. Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999;53(5):401-7.
32. Als C, Helbling A, Peter C, Haldimann M, Zimmerli B, Gerber H. Urinary Iodine Concentration follows a Circadian Rhythm: A Study with 3023 Spot Urine Samples in Adults and Children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000; 85(4):1367-9.
33. Hansen PS, Brix TH, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, Kyvik KO, Hegedus L. Genetic and environmental causes of individual differences in thyroid size: a study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2071-7.
34. Gomez J, Maravall F, Gomez N, Guma A, Soler J. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected. *Clinical Endocrinology*. 2000;53(5):629-34.
35. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(4):439-43.
36. Hegedus L, Karstrup S, Veiergang D, Jacobsen B, Skovsted L, Feldt-Rasmussen U. High frequency of goiter in cigarette smokers. *Clinical Endocrinology*. 1985; 22(3):287-92.

37. Galanti MR, Granath F, Cnattingius S, Ekblom-Schnell A, Ekblom A. Cigarette smoking and the risk of goiter and thyroid nodules amongst parous women. *J Intern Med.* 2005 Sep;258(3):257-64.
38. Barrere X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, et al. Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clinical Endocrinology.* 2000;52(3):273-8.
39. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T. Parity is associated with increased thyroid volume solely among smokers in an area with moderate to mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2002 Jan;146(1):39-43.
40. Rotondi M, Amato G, Biondi B, Mazziotti G, Del Buono A, Rotonda Nicchio M, et al. Parity as a thyroid size-determining factor in areas with moderate iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Dec;85(12):4534-7.
41. Langer P, Tajtakova M, Bohov P, Klimes I. Possible role of genetic factors in thyroid growth rate and in the assessment of upper limit of normal thyroid volume in iodine-replete adolescents. *Thyroid.* 1999; 9(6):557-62.

ANEXOS

Tabela 1- Características basais das gestantes avaliadas [n] com e sem medida do volume da tireóide

	Todas	Com medida da tireóide	p
Idade (anos)	26,8±6,4 [147]	28,0±6,9 [57]	0,249
Peso (kg)	71,0±12,5 [146]	69,0±10,1 [57]	0,269
Altura (cm)	161,2±6,1 [145]	162,1±6,1 [57]	0,358
IMC (kg/m ²)	27,5±5,3 [145]	26,3±3,9 [57]	0,118
Idade Gestacional (semanas)	32(27/36) [141]	28(24/35) [57]	0,067
Gestações (n)	1(1/2) [147]	1(1/2) [57]	0,476
Tempo de ACO (meses)	48(12/96) [109]	60(12/120) [54]	0,222
História familiar (n)	20/147	12/57	0,189
Tabagismo (n)			
Atual	24/147	10/57	
Prévio	48/147	16/57	0,818
T4 L (ng/dL)	0,95±0,14 [131]	0,93±0,11 [55]	0,302
TSH (μUI/mL)	1,95(1,51/2,55) [131]	1,71 (1,37/2,53) [55]	0,201
Tg (ng/mL)	17,1(9,9/25,8)[57]	15,41(9,7/24,2)[54]	0,950
IU (μg/dL)	22,6±8,7 [147]	22,9±9,7 [57]	0,813
IU/creatinina (μg/mg)	398(268/590) [132]	398(289/559) [55]	0,542
Volume da tireóide (mL)		8,38±3,38 [57]	

Os dados são mostrados como média±desvio padrão, mediana (p25/p75) e n/n total

Tabela 2- T₄L, TSH e Tg, conforme a excreção UI em Mulheres Gestantes

	Quartil 1 [n]	Quartil 2 [n]	Quartil 3 [n]	Quartil 4 [n]	Quartil 5 [n]	<i>p</i>
UI (µg/dL)	10,9±3,7 [30]	18,3±1,5 [30]	22,3±1,2 [29]	27,0±1,8 [29]	35,0±5,2 [29]	0,000
T4 l (ng/dL)	0,92±0,14 [29]	0,98±0,13 [25]	0,94±0,14 [24]	0,95±0,15 [27]	0,95±0,11 [26]	0,485
TSH (mU/L)	1,94 (1,65/3,31) [29]	2,04 (1,65/2,85) [25]	1,95 (1,48/2,54) [24]	2,06 (1,61/2,35) [27]	1,55 (1,11/2,54) [26]	0,249
Tg (ng/mL)	17,1 (11,0/25,6) [13]	16,9 (8,7/25,0) [8]	17,7 (10,0/23,0) [12]	26,1 (10,4/42,3) [12]	13,3 (8,3/20,1) [12]	0,614