

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Correlação da iodúria com TSH materno durante a gestação: uma revisão sistemática e metanálise de correlações**

**Luiza Scola Perini Pinto Ribeiro**

Porto Alegre, 2022

### CIP - Catalogação na Publicação

SCOLA PERINI PINTO RIBEIRO, LUIZA

Correlação da iodúria com TSH materno durante a gestação: uma revisão sistemática e metanálise de correlações / LUIZA SCOLA PERINI PINTO RIBEIRO. -- 2022.

67 f.

Orientadora: JAQUELINE NEVES LUBIANCA.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. TIREOIDE. 2. IODO. 3. GESTAÇÃO. 4. IODÚRIA. 5. HIPOTIREOIDISMO MATERNO. I. NEVES LUBIANCA, JAQUELINE, orient. II. Título.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Correlação da iodúria com TSH materno durante a gestação: uma revisão sistemática e metanálise de correlações**

**Luiza Scola Perini Pinto Ribeiro**

Orientadora: Profa. Dra. Jaqueline Neves Lubianca

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2022

*" O importante é não parar de questionar. "*

*Albert Einstein .*

## DEDICATÓRIA

Dedico a conclusão deste projeto a minha mãe, meu marido e minhas filhotas de quatro patas.

Dedico principalmente a minha orientadora Professora Jaqueline Neves Lubianca, por todo aprendizado e estímulo constante.

À bolsista de Iniciação Científica Juliana Moi pela ajuda impagável.

E ao Núcleo de Pesquisa em Planejamento familiar e Reprodutivo, incluindo Giovana Maroso e Victória de Jorge.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha orientadora Professora Jaqueline Neves Lubianca, ao Programa de pós-graduação de Ginecologia e Obstetrícia e à Universidade Federal do Rio Grande do Sul por mais essa oportunidade.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	7
LISTA DE FIGURAS .....	8
LISTA DE TABELAS .....	9
RESUMO .....	10
ABSTRACT .....	11
INTRODUÇÃO .....	12
REVISÃO DA LITERATURA .....	17
Fluxograma da Revisão Sistemática .....	19
Mapa Conceitual .....	20
JUSTIFICATIVA .....	21
OBJETIVO .....	21
HIPÓTESES .....	21
MATERIAS E MÉTODOS .....	21
RESULTADOS .....	22
DISCUSSÃO .....	27
REFERÊNCIAS .....	28
PERSPECTIVAS .....	36
ANEXOS .....	37
Parecer CEP .....	44
ARTIGO EM INGLÊS .....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência nacional de vigilância sanitária
ATA	American Thyroid Association
MIT e DIT	Resíduos de tirosil
NIS	Cotransportador Na <sup>+</sup> /I
OMS	Organização Mundial de Saúde
QI	Quociente de inteligência
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
T3	Triiodotironina
T4	Tetraiodotironina
TPO	Tireoperoxidase
TSH	Hormônio tireoestimulante
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para Infância
WGA	Weeks of Gestational Age



**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Síntese do hormônio tireoídiano .....	13
Figura 2. Fluxograma da revisão sistemática .....	19
Figura 3. Correlação entre IUC e TSH no primeiro trimestre .....	24
Figura 4. Correlação entre IUC e TSH no segundo trimestre .....	25
Figura 5. Correlação entre IUC e TSH no terceiro trimestre .....	26

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Ingestão de iodo recomendada pela OMS .....	13
Tabela 2. Níveis de iodúria em gestantes .....	14
Tabela 3. Graus de deficiência de iodo em gestantes .....	15
Tabela 4. Resultados descritivos dos estudos de IUC .....	37
Tabela 5. Resultados comparativos de IUC médios .....	38
Tabela 6. Estudos comparação a avaliação da IUC através de grupos ou trimestres específicos .....	38
Tabela 7. Resultados comparativos dos estudos de TSH mãe .....	41
Tabela 8. Resultados de TSH médio da mãe .....	42
Tabela 9. Estudos comparação a avaliação da TSH mãe através de grupos ou trimestres específicos .....	42
Tabela 10. Estudos incluídos nas análises de correlação .....	22

## RESUMO

**Introdução:** A evolução da gestação e o desenvolvimento do feto tem importante relação com a função tireoidiana. Já, para o pleno funcionamento da tireoide é necessário que exista um aporte adequado de iodo através da alimentação, principalmente durante a gestação, quando a demanda por este elemento está aumentada. Pouco se conhece sobre a relação entre a excreção de iodo e os níveis de TSH materno. **Objetivo:** A presente revisão sistemática e metanálise de correlação irá avaliar a correlação da iodúria materna com os níveis de TSH materno nos três trimestres da gestação. **Método:** Foi realizada revisão sistemática e metanálise de correlação. Os valores médios observados nos estudos para iodúria e TSH foram agregados em um coeficiente de correlação de postos de Spearman com ponderação pelo tamanho da amostra. **Resultados:** Foram incluídos na análise de correlação 26 estudos. Não se encontrou correlação entre as medidas de IUC e TSH na gestação.

**Palavras-chave:** tireoide, iodo, gestação, iodúria, hipotireoidismo materno.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The evolution of pregnancy and the development of the fetus have an important relationship with thyroid function. For the full functioning of the thyroid, there must be an adequate supply of iodine especially during pregnancy, when the demand for this element is increased. Little is known about the relationship between iodine excretion and maternal TSH levels. **Objective:** The present systematic review and correlation meta-analysis will assess the correlation of maternal ioduria with maternal TSH levels in the three trimesters of pregnancy. **Method:** A systematic review and correlation meta-analysis were performed. The mean values observed in the studies for iodine and TSH were aggregated into a rank correlation coefficient (Spearman) weighted by sample size. **Results:** Twenty-six studies were included in the correlation analysis. No correlation was found between IUC and TSH measurements during pregnancy.

**Keywords:** thyroid, iodine, pregnancy, maternal hypothyroidism

## INTRODUÇÃO

A evolução da gestação e o desenvolvimento do feto estão amplamente relacionados com um funcionamento adequado da tireoide materna<sup>(1)</sup>. A tireoide, por sua vez, tem o iodo como um micronutriente essencial para a síntese de seus hormônios, T3 e T4<sup>(2)</sup>. Durante a gestação, é esperado um aumento de volume da tireoide, juntamente com alterações adaptativas, como o aumento da síntese de hormônios tireoidianos, aumento da excreção urinária de iodo e transferência de iodo para o feto e para a placenta. Essas mudanças levam a um incremento nas necessidades diárias de iodo, decorrente principalmente do maior *clearance* renal de iodo e da maior produção dos hormônios tireoidianos. Já o acúmulo de iodo na placenta e na tireoide fetal tem uma contribuição menor<sup>(3,4,5,6,7)</sup>.

A disfunção tireoidiana acomete cerca de 2-3% das gestantes e 10% delas apresentam positividade para anticorpos, mesmo quando eutireoideas<sup>(2)</sup>. A prevalência de hipotireoidismo é de 0,3% das gestações para hipotireoidismo clínico, definido pela presença de um TSH elevado (para os intervalos de referência trimestre específicos) e de um T4 livre baixo. Já, a prevalência do hipotireoidismo subclínico (TSH elevado com T4 livre normal dentro da referência), fica em torno de 2,5%. Porém, em áreas deficientes de iodo, ambas prevalências podem aumentar<sup>(2,3,8,9)</sup>. Para o TSH, o limite superior dos valores de referência preconizados atualmente é de 2,5mU/L no primeiro trimestre e 3,0 mU/L no segundo e terceiro trimestres<sup>(3,10)</sup>.

A deficiência de iodo é, até hoje, um problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento<sup>(11,12)</sup>. Sabe-se que, ainda hoje, a população em risco para deficiência de iodo se aproxima de dois bilhões de pessoas<sup>(13,14,15,16)</sup>. O iodo é um micronutriente essencial obtido através da água ou da alimentação, na forma de iodo ou iodeto, sendo uma de suas principais fontes, o sal de cozinha, o qual é suplementado em iodo em muitos países<sup>(11,17,18)</sup>. Os alimentos intrinsecamente mais ricos em iodo são peixes, frutos do mar, ovos, leite e derivados<sup>(19,20)</sup>. Por ser parte essencial da síntese dos hormônios tireoidianos, o iodo se torna um mineral que regula o crescimento e o desenvolvimento desde a concepção até a idade adulta<sup>(17)</sup>.

O iodo é transportado do sangue para dentro da célula tireoidiana pelo cotransportador Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> (NIS) na membrana basal dos tireócitos. A ação no NIS é estimulada fisiologicamente pelo TSH. Uma vez dentro da célula, o iodo é transportado pela proteína

pendrina para a interface membrana apical-colóide, onde este ficará disponível para a hormoniogênese. Neste momento, o iodo é oxidado pelo peróxido de hidrogênio através de uma reação mediada pela tireoperoxidase (TPO), assim, o iodo ativo é ligado aos resíduos de tirosil (MIT e DIT) na tireoglobulina para formar o T3 e o T4<sup>(18,21,22)</sup>.

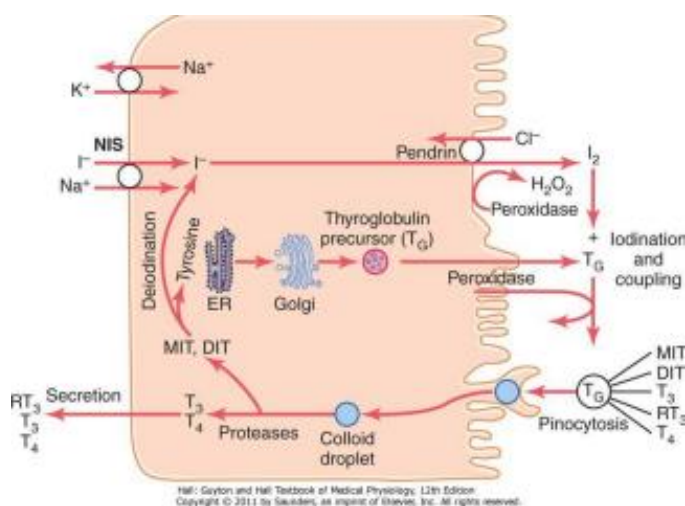


Figura 1: Síntese do hormônio tireoidiano – fonte: Tratado de Fisiologia Médica – Guyton & Hall <sup>(22)</sup>

Quando a deficiência de iodo se faz presente, uma tireoide de volume normal não é capaz de manter a produção hormonal. Logo, a glândula aumenta as proporções de MIT e DIT, assim como a secreção de T3 em relação ao T4, e de TSH. Essa tentativa de compensar a insuficiência de iodo leva os indivíduos afetados a apresentarem um aumento do volume da glândula (bócio), que pode ser suficiente para compensar a deficiência hormonal ou não, resultando, em última instância no hipotireoidismo clínico ou subclínico<sup>(18)</sup>.

Uma vez que durante a gestação a demanda de iodo está aumentada, é recomendado que gestantes ingiram quantidades maiores de iodo por dia do que a população em geral. As recomendações da ingestão de iodo pela Organização Mundial de Saúde (OMS) são apresentadas na tabela abaixo<sup>(3,23,25)</sup>.

**Tabela 1.** Ingestão de iodo recomendada pela OMS

Crianças até 5 anos	90mcg
Crianças de 6-12 anos	120mcg

Adultos e Crianças $\geq$ 12 anos	150mcg
Gestantes e Lactantes	250mcg

Para garantir esse aporte de iodo para a população, no Brasil, a concentração de iodo no sal de cozinha é determinada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A legislação vigente determina uma concentração de 15-45mg de iodo a cada 1kg de sal<sup>(24,26)</sup>. Infelizmente, no Brasil, existem poucas informações sobre os níveis de iodo na população brasileira e principalmente nas gestantes<sup>(5)</sup>. O último censo realizado em gestantes no Brasil foi entre os anos de 2008 e 2009<sup>(27)</sup>. Logo, é possível, que parte da população e das gestantes brasileiras, não esteja recebendo um aporte adequado de iodo<sup>(4,28)</sup>.

Existem várias formas de avaliar se um programa de suplementação de iodo é suficiente para uma determinada população, entre elas: iodúria, volume tireoidiano, TSH neonatal e tireoglobulina sérica<sup>(25,29)</sup>. A mais utilizada é a dosagem de iodo em amostra única de urina (iodúria), uma vez que 90% ou mais da ingestão de iodo usualmente aparece na urina<sup>(6,25,29,30)</sup>. Já o volume tireoidiano e a dosagem de tireoglobulina refletem as reservas de iodo dos últimos meses e até anos<sup>(25,29,31)</sup>. A dosagem da iodúria é, inclusive, o método recomendado atualmente pela OMS para a monitorização dos níveis de iodo em populações de gestantes<sup>(15,21,32)</sup>.

**Tabela 2.** Níveis de iodúria em gestantes - OMS

<150mcg/L	INSUFICIENTE
150-249mcg/L	ADEQUADO
250-499mcg/L	ACIMA DO RECOMENDADO
$\geq$ 500mcg/L	EXCESSIVO

**Tabela 3.** Graus de deficiência de iodo em gestantes<sup>(25)</sup>

Leve	50-99mcg/L
Moderada	20-49mcg/L
Severa	<20mcg/L

Sabe-se que a deficiência de iodo resultando em disfunção tireoidiana durante a gestação pode levar a consequências graves tanto na mãe quanto no feto<sup>(2,4,25,33)</sup>. A deficiência grave de iodo em gestantes está relacionada com abortamento, parto prematuro, pré-eclâmpsia e aumento da mortalidade perinatal e infantil<sup>(3,34)</sup>. Níveis adequados de hormônios tireoidianos na gestação se fazem necessários para o desenvolvimento neurológico do feto<sup>(3,35)</sup>. Em casos extremos, a deficiência severa de iodo resultando em hipotireoidismo, pode levar ao cretinismo, quadro caracterizado por um recém-nascido com comprometimento intelectual grave, surdo-mudez e rigidez motora<sup>(3,36)</sup>. A OMS considera a deficiência de iodo como a principal causa evitável de dano cerebral no mundo hoje<sup>(37,38,39)</sup>. Porém, a ingestão excessiva de iodo por longos períodos também pode ser deletéria, pelo risco de hipotireoidismo e bócio no feto; já, na mãe, poderia ocorrer aumento da incidência de tireoidites autoimunes, hipertireoidismo iodo-induzido e efeito de Wolff-Chaikoff (com o objetivo de rejeitar grandes quantidades de iodo, a tireoide, por um mecanismo autorregulatório, inibe a produção e liberação de hormônios)<sup>(5,40)</sup>.

Um ponto importante é como proceder com gestantes deficientes ou em risco de deficiência de iodo. Até o momento, as opiniões são conflitantes. O consenso proposto pela OMS em conjunto com o Fundo das Nações Unidas para Infância (UNICEF) e a Iodine Global Network, refere que gestantes não devem ser suplementadas com iodo, se a população da região em questão for suficiente em iodo (Iodúria >100mcg/L por pelo menos 2 anos)<sup>(6,23)</sup>. Já no Guideline da American Thyroid Association, publicado em 2017, existe indicação de suplementar iodo (além do obtido pela alimentação) para mulheres que pretendem engravidar ou estejam grávidas, na maior parte do mundo, inclusive nos Estados Unidos. A recomendação é o uso de suplementação oral com Iodeto de Potássio 150 mcg/dia<sup>(3,14)</sup>. A Associação Europeia de Tireoide, no seu guideline de 2014, também indica a suplementação com 150 mcg/dia<sup>(41)</sup>.



Por isso, pensando na importância do iodo para a função tireoidiana materna e na importância da função tireoidiana para uma evolução adequada da gestação e desenvolvimento fetal, realizou-se uma revisão sistemática e metanálise de correlação envolvendo o TSH e a iodúria materna.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

Este estudo é uma revisão sistemática que tem como questão norteadora “Qual a relação da iodúria materna com TSH materno (trimestre específico)? ”. A revisão foi registrada no PROSPERO CRD42021253914 e segue os critérios do PRISMA. A busca ocorreu em abril de 2021 sem delimitação de data e língua. As bases de dados pesquisadas foram PubMed, Embase, Scielo e Cochrane. Os descritores utilizados estão a seguir, conforme a base de dados utilizada.

A seleção de artigos foi realizada por dois pesquisadores de forma independente. Os artigos foram excluídos inicialmente por título, após por resumo e então por texto completo. Em caso de discordância sobre a inclusão ou não de determinado estudo, um terceiro pesquisador foi consultado.

Foram incluídos artigos que tinham como temática a deficiência de iodo e suas consequências durante a gestação. O delineamento dos estudos incluiu: ensaios clínicos randomizados, estudos transversais e coortes. Outras revisões sistemáticas foram utilizadas para consulta de literatura. Foram razões para exclusão de artigos da revisão: artigo não disponível na íntegra, ausência de relação com o tema do presente estudo, artigos em animais ou in vitro.

Pesquisadores independentes: Luiza Scola Perini Pinto Ribeiro e Juliana Moi

Terceiro pesquisador: Jaqueline Neves Lubianca

A combinação de palavras-chave escolhidas foi a seguinte:

Embase:

('congenital hypothyroidism'/exp OR cretinism:ti,ab,kw OR 'endemic cretinism':ti,ab,kw OR 'fetal iodine deficiency disorder':ti,ab,kw OR myxedema:ti,ab,kw OR 'iodine':ti,ab,kw OR 'neonatal hypothyroidism':ti,ab,kw OR 'newborn hypothyroidism':ti,ab,kw) AND ('hypothyroidism'/exp AND ('maternal disease'/exp OR 'pregnancy'/exp) OR 'pregnancy disorders of endocrine origin'/exp OR 'maternal hypothyroidism':ti,ab,kw OR 'perinatal

development':ti,ab,kw OR 'neonatal development':ti,ab,kw OR 'newborn development':ti,ab,kw) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Total de artigos encontrados = 500

Pubmed:

(Congenital Hypothyroidism[mh] OR Congenital Hypothyroidism[tw] OR Cretinism[tw] OR Endemic Cretinism[tw] OR Fetal Iodine Deficiency Disorder[tw] OR Myxedema[tw] OR Iodine[tw]) AND ((Hypothyroidism[mh]) AND (Pregnancy[mh] OR Maternal Health[mh])) OR Maternal Hypothyroidism[tw] OR Infant, Newborn/growth and development[mh] OR Neonatal Development[tw])

Total de artigos encontrados = 1260

Scielo:

("Congenital Hypothyroidism" OR Cretinism OR "Fetal Iodine Deficiency Disorder" OR Myxedema OR "Iodine") AND ((Hypothyroidism) AND (Pregnancy OR "Maternal Health")) OR "Maternal Hypothyroidism" OR "Infant, Newborn, Diseases" OR "Neonatal Development")

Total de artigos encontrados = 220

Cochrane:

[Iodine] AND [Pregnancy]

Total de artigos encontrados = 46

Todas as referências foram importadas para o programa EndNote, o que totalizou 2026 artigos. Após as exclusões de artigos, restaram 29 que foram incluídos na revisão sistemática. Na metanálise de correlação foram incluídos 26 artigos, 3 artigos foram excluídos por não possuírem os dados necessários para análise de correlação.

As demais referências presentes ao final desse manuscrito foram utilizadas para a base teórica da dissertação.

A estratégia de seleção dos artigos pode ser visualizada por um fluxograma.

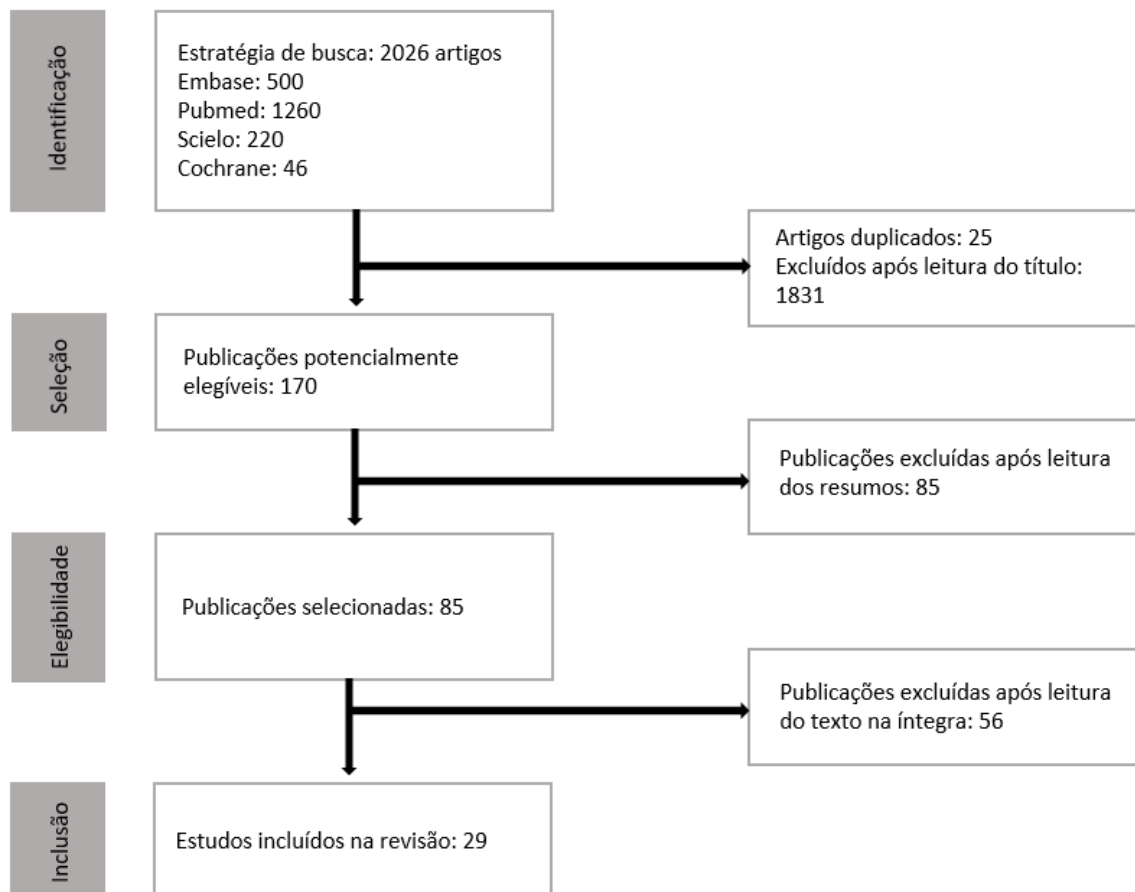
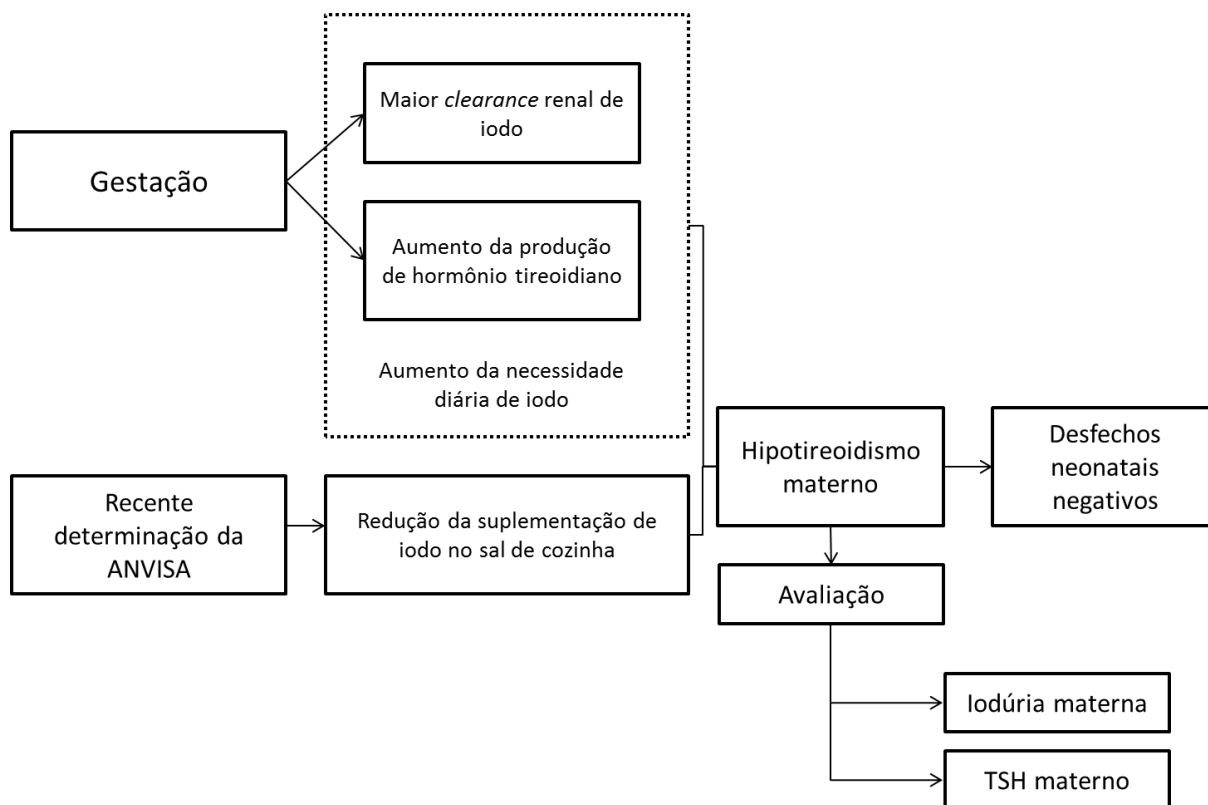


Figura 2: Fluxograma da revisão sistemática.

## 2. Mapa conceitual



A gestação e o desenvolvimento fetal têm importante relação com a função tireoidiana. Para que a produção dos hormônios tireoidianos ocorra, é necessário que exista um aporte adequado de iodo através da alimentação, principalmente durante a gestação, quando a demanda por este elemento está aumentada. Pouco se conhece sobre a relação entre a excreção de iodo e os níveis de TSH materno. É sabido que o hipotireoidismo materno está associado com desfechos maternos e neonatais negativos <sup>(1,3,24)</sup>.

## JUSTIFICATIVA

O presente estudo tem como justificativa a importância do aporte de iodo durante a gestação. Esse mineral é essencial para o pleno funcionamento da tireoide. Os hormônios tireoidianos, quando em deficiência nas gestantes, estão associados com desfechos maternos e neonatais negativos, resultando em cretinismo e de déficits neurológicos menos severos (menor QI), os quais podem ser prevenidos com uma suplementação adequada de iodo na gestação (18-22 semanas).

## OBJETIVOS

**Principal:** Realizar uma revisão sistemática e metanálise de correlação sobre iodúria e hipotireoidismo materno (TSH materno).

**Secundários:**

- Correlacionar o valor da iodúria materna com o nível do TSH materno no primeiro, segundo e terceiro trimestre.

## HIPÓTESES

**Nula:** Não existe correlação entre a iodúria e o TSH materno durante a gestação.

**Alternativa:** Existe correlação entre a iodúria e o TSH materno durante a gestação.

## MATERIAS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática que incluiu 29 artigos.

Com os dados da revisão sistemática, foram analisadas as correlações entre IUC e TSH por trimestre de gestação dentre os diferentes estudos. Na metanálise de correlação foram incluídos 26 estudos, 3 artigos foram excluídos por não possuírem os dados necessários para esta análise.

Os valores médios observados nos estudos para iodúria e TSH foram agregados em um coeficiente de correlação de postos (Spearman) com ponderação pelo tamanho da amostra. Intervalos de confiança foram obtidos pelo método da transformação de Fisher para  $\alpha = 5\%$ . Os dados foram analisados com o programa R versão 4.2.0 utilizando os packages *wCorr*, *ggplot2* e *psychometric*.

O coeficiente de correlação de postos de Spearman é uma medida não paramétrica de correlação de postos (dependência estatística entre a classificação de duas variáveis). O coeficiente avalia com que intensidade a relação entre duas variáveis pode ser descrita pelo uso de uma função monótona. O sinal da correlação de Spearman indica a direção da associação.

Como base teórica da análise de correlação (Weighted Correlation), foram consultadas as seguintes literaturas disponíveis online:

- [www2.microstrategy.com/producthelp/Current/FunctionsRef/Content/FuncRef/WeightedCorr\\_\\_weighted\\_correlation\\_.htm](http://www2.microstrategy.com/producthelp/Current/FunctionsRef/Content/FuncRef/WeightedCorr__weighted_correlation_.htm)
- [link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-04898-2\\_612](http://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-04898-2_612)
- [stats.stackexchange.com/questions/221246/such-thing-as-a-weighted-correlation](http://stats.stackexchange.com/questions/221246/such-thing-as-a-weighted-correlation)

## RESULTADOS

Na tabela 10 estão descritos os artigos incluídos na metanálise de correlação. Para cálculo da correlação, os artigos foram agrupados por trimestre (nas tabelas em anexo há descrição por trimestre) e tiveram ponderação por tamanho de amostra.

**Tabela 10.** Estudos incluídos nas análises de correlação

Autor	Ano	Tipo Estudo	Medida	n IUC	IUC mcg/L	Medida	n TSH	TSH mU/L
Luton et al.	2012	Coorte	média	63	52,4	média	96	1,62

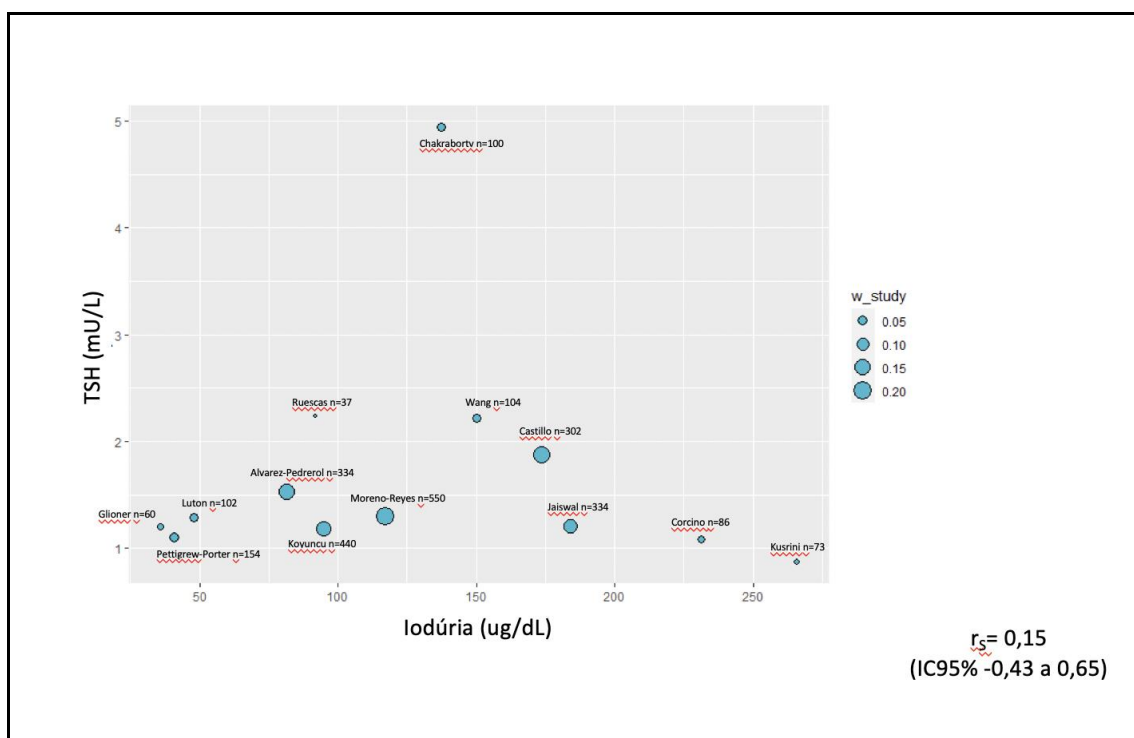
Chakraborty	2012	Coorte	mediana	50	135,0	média	50	1,72
Chaudhary et al.	2018	Transversal	mediana	40	294,4	mediana	40	4,75
Kusrini; Farebrother; Mulyantoro	2022	Transversal	mediana	57	189,0	mediana	30	1,63
Yoganathan <i>et al</i>	2015	Transversal	mediana	477	140,0	mediana	477	1,90
Rodríguez; San Julián; De aguilar	2013	Transversal	mediana	121	87,0	mediana	139	1,43
Hiéronimus <i>et al.</i>	2009	Transversal	mediana	330	64,0	mediana	330	1,93
Moreno-Reyes et al.	2014	Transversal	mediana	616	131,0	mediana	666	1,60
Pettigrew-Porter et al.	2013	Coorte	mediana	154	37,0	mediana	154	1,30
Pettigrew-Porter et al.	2012	Coorte	mediana	154	39,0	mediana	154	1,40
Chakraborty	2011	Coorte	mediana	50	135,0	média	50	2,82
Chaudhary et al.	2017	Transversal	mediana	52	266,2	mediana	52	4,42
Kusrini; Farebrother; Mulyantoro	2021	Transversal	mediana	113	237,0	mediana	58	1,48
Luton et al.	2011	Coorte	média	102	48,0	média	116	1,29
Corcino <i>et al.</i>	2019	Coorte	média	86	231,6	média	71	1,08
Pettigrew-Porter et al.	2011	Coorte	mediana	154	41,0	mediana	154	1,10
Chakraborty	2010	Coorte	mediana	100	137,5	média	100	4,94
Castillo <i>et al.</i>	2018	Coorte	mediana	302	173,5	mediana	670	1,88
Glinoyer et al.	1995	ECR	mediana	60	36,0	mediana	60	1,20
Wang K.	2017	Transversal	mediana	104	150,1	mediana	104	2,22
Kusrini; Farebrother; Mulyantoro	2020	Transversal	mediana	73	266,0	mediana	37	0,88



Koyuncu; Turgay, söylemez	2019	Transversal	mediana	440	81,6	mediana	440	1,53
Ruescas; Meseguer; Zapata	2015	Transversal	mediana	37	92,0	mediana	37	2,24
Jaiswal <i>et al</i>	2014	Transversal	mediana	334	184,2	mediana	334	1,20
Alvarez-Pedrerol <i>et al.</i>	2009	Transversal	mediana	243	95,0	mediana	557	1,18
Moreno-Reyes et al.	2013	Transversal	mediana	550	117,0	mediana	636	1,30

A figura 3 apresenta a correlação entre as duas variáveis no **primeiro** trimestre.

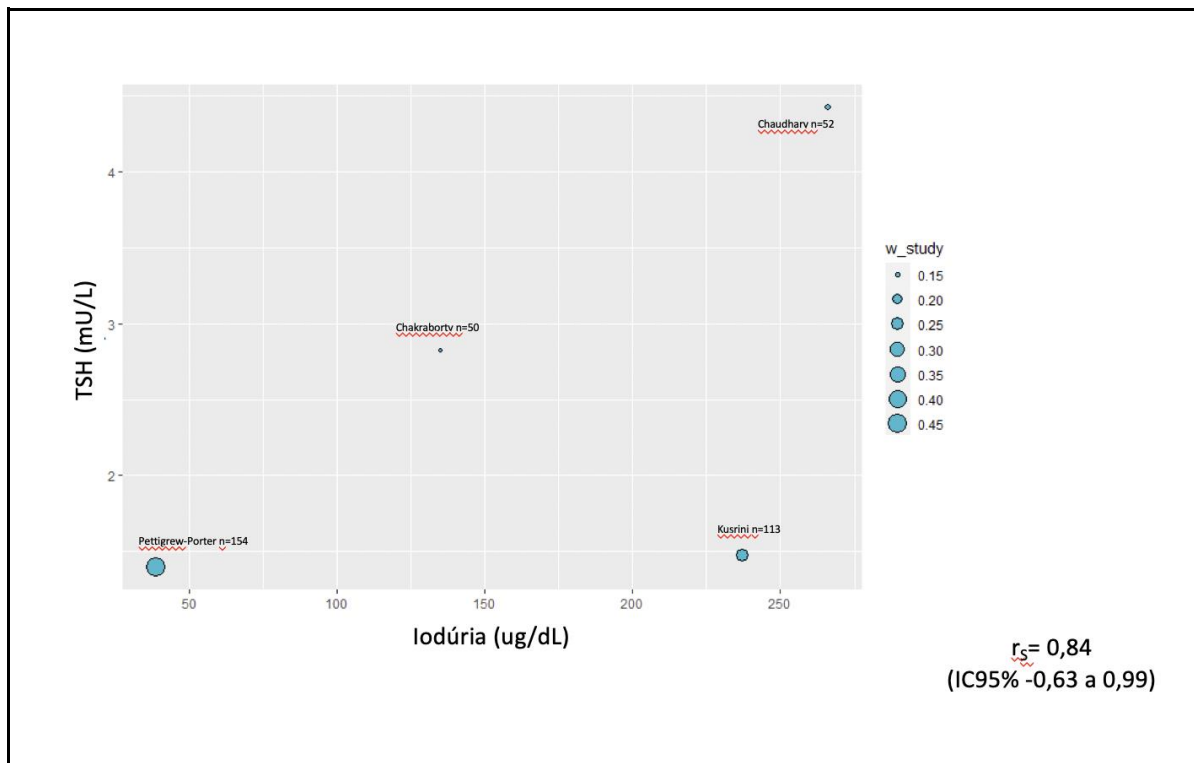
O tamanho dos círculos é proporcional a amostra de cada estudo.



**Figura 3** – Coeficiente de correlação entre IUC e TSH no primeiro trimestre

A figura 3 expressa a inexistência de correlação entre a iodúria e o TSH no primeiro trimestre de gestação.

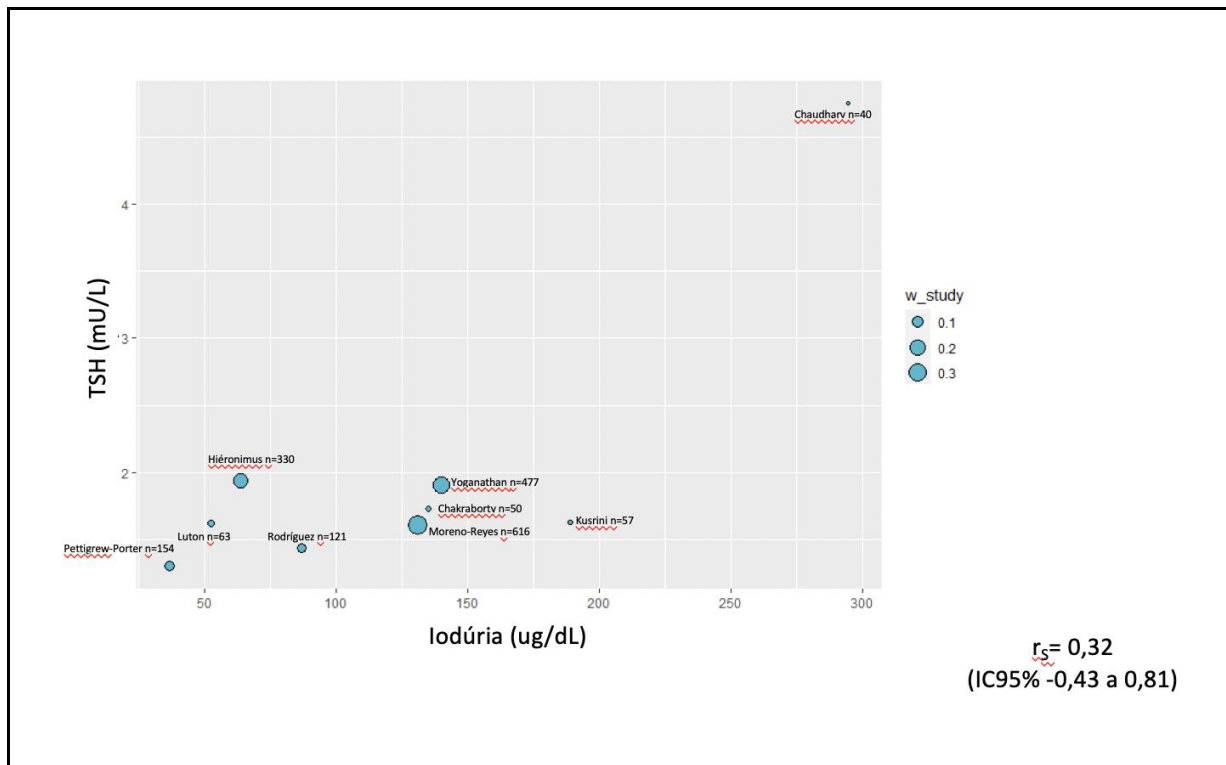
A figura 4 apresenta o coeficiente de correlação entre o IUC e TSH no **segundo** trimestre.



**Figura 4** – Coeficiente de correlação entre IUC e TSH no segundo trimestre

A figura 4 expressa a inexistência de correlação entre a iodúria e o TSH no segundo trimestre de gestação.

A figura 5 apresenta o coeficiente de correlação entre a IUC e o TSH no **terceiro** trimestre.



**Figura 5** – Coeficiente de correlação entre IUC e TSH no terceiro trimestre

A figura 5 expressa a inexistência de correlação entre a iodúria e o TSH no terceiro trimestre de gestação.

## DISCUSSÃO

Os resultados desta análise não encontraram uma correlação entre o TSH materno e a iodúria em nenhum trimestre de gestação. Assim, segundo nossa revisão sistemática e metanálise de correlação, o valor do TSH não pode ser utilizado como uma medida indireta do aporte de iodo em gestantes em nenhum trimestre de gestação.

A literatura revisada sugere que a suplementação de iodo em gestante reduz o risco de hipotireoidismo materno. Mesmo assim, não podemos afirmar com exatidão se devemos ou não suplementar de rotina, pois os estudos são escassos, heterogêneos e com amplos intervalos de confiança. Além disso, a maior parte desses estudos vieram de locais de baixa/moderada deficiência de iodo, o que pode não refletir a realidade de locais gravemente deficientes ou, até de locais onde exista excesso de iodo. Idealmente, seriam necessários ensaios clínicos randomizados em regiões com diferentes graus de aporte de iodo.

Porém, o cenário que se desenha, é mais favorável à suplementação, uma vez que a deficiência de iodo é uma causa evitável de hipotireoidismo materno. A adequada ingestão desse mineral é suficiente para evitar o hipotireoidismo por deficiência de iodo, assim como suas consequências para a mãe e o recém-nascido.

Nossos achados reforçam a importância de um aporte adequado de iodo na gestação, uma vez que a avaliação da iodúria, ao menos em saúde pública, ainda é complexa, cara e pouco disponível.

Devido ao pequeno número de estudos adequadamente desenhados e também ao número limitado do tamanho da amostra, não se pode excluir que a falta de resultados significativos advinha de baixo poder estatístico. Além disso, a heterogeneidade dos estudos dificulta a compilação dos dados em metanálise. Nesse estudo, procurou-se utilizar apenas estudos completos, claros e com dados confiáveis, para incluir na metanálise de correlação, tornando esses resultados tão confiáveis quanto possível. Nossa meta é seguir buscando na literatura médica artigos que envolvam a medida dessas variáveis (iodúria e TSH materno) para poder ampliar a amostra dessas análises e, assim, determinar qual(is) o(s) melhor(es) trimestre(s) para se dosar o TSH na gestação e a necessidade ou não de suplementar iodo tendo em vista a atual redução desse mineral na concentração do sal de cozinha.

## REFERÊNCIAS

1. Bliddal S, Boas M, Hilsted L, Friis-Hansen L, Tabor A, Feldt-Rasmussen U. Thyroid function and autoimmunity in Danish pregnant women after an iodine fortification program and associations with obstetric outcomes. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(6):709-18.
2. Vilar L, Kater CE, Naves LA, Freitas MC, Fleseriu M. *Endocrinologia Clínica*, 6 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap 35: 581-96.
3. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27(3): 315-89.
4. Mioto VCB, Monteiro ACCNG, de Camargo RYA, Borel AR, Catarino RM, Kobayashi S et al. High prevalence of iodine deficiency in pregnant woman living in adequate iodine area. *Endocr Connect* 2018; 7(5): 762-767.
5. Severo MD1, Scheffel RS2. Do Brazilian Pregnant Women Need Iodine Supplementation? A Commentary on the Latest American Thyroid Association Guideline. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018; 40(1): 1-3.
6. Andersen SL1, Laurberg P2. Iodine Supplementation in Pregnancy and the Dilemma of Ambiguous Recommendations. *Eur Thyroid J* 2016 ; 5(1): 35-43.
7. Blumenthal N1, Byth K, Eastman CJ. Iodine Intake and Thyroid Function in Pregnant Women in a Private Clinical Practice in Northwestern Sydney before Mandatory Fortification of Bread with Iodised Salt. *J Thyroid Res* 2012; 2012: 798- 963.
8. Wang K, Zhang J, Li F, Zhang W, Wang H, Ding L et al. Urinary iodine in early pregnancy is associated with subclinical hypothyroidism in Tianjin, China: an observational study. *BMC Endocr Disord* 2017; 17(1):10.
9. Maciel LMZ, Magalhães PKR. Tireóide e gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52 /7: 1085-95.

10. Smith A, Eccles-Smith J, D'Emden M, Lust K. Thyroid disorders in pregnancy and postpartum. *Aust Prescr* 2017; 40(6): 214-19.
11. Fuse Y1, Shishiba Y, Irie M. Gestational changes of thyroid function and urinary iodine in thyroid antibody-negative Japanese women. *Endocr J* 2013; 60(9): 1095-106.
12. Méndez-Villa L, Elton-Puente JE, Solís-S JC, Sampson-Zaldívar E, García-G C, Villalobos P et al. Iodine nutrition and thyroid function assessment in childbearing age women from Queretaro, Mexico. *Nutr Hosp*. 2014; 29(1): 204-11.
13. Taylor PN1, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. Therapy of endocrine disease: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013; 170(1): R1-R15.
14. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Sufficient iodine intake during pregnancy: just do it. *Thyroid*. 2013; 23(1):7-8.
15. Kasap B1, Akbaba G, Yeniçeri EN, Akin MN, Akbaba E, Öner G et al. Adequate iodine levels in healthy pregnant women. A cross-sectional survey of dietary intake in Turkey. *Saudi Med J*. 2016; 37(6): 698-702.
16. Farebrother J, Naude CE, Nicol L, Sang Z, Yang Z, Andersson M et al. Systematic review of the effects of iodised salt and iodine supplements on prenatal and postnatal growth: study protocol. *BMJ Open*. 2015; 5(4): e007238. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007238.
17. Farebrother J, Naude CE, Nicol L, Andersson M, Zimmermann MB. Iodised salt and iodine supplements for prenatal and postnatal growth: a rapid scoping of existing systematic reviews. *Nutr J*. 2015; 14: 89. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0079-z>
18. Gardner DG, Shoback D. *Endocrinologia Básica e Clínica de Greenspan*, 9 ed., Brasil: McGraw-Hill 2012; Cap. 7: 163-226.
19. Berg V, Nøst TH, Skeie G, Thomassen Y, Berlinger B, Veyhe AS et al. Thyroid homeostasis in mother-child pairs in relation to maternal iodine status: the MISA study. *Eur J Clin Nutr*. 2017; 71(8): 1002-7.
20. Dahl L, Wik Markhus M, Sanchez PVR, Moe V, Smith L, Meltzer HM et al. Iodine

- Deficiency in a Study Population of Norwegian Pregnant Women-Results from the Little in Norway Study (LiN). *Nutrients* 2018; 20: 10(4): 513. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10040513>
21. Yarrington C, Pearce EN. Iodine and pregnancy. *J Thyroid Res.* 2011; 934104, 8 pages. <https://doi.org/10.4061/2011/934104>
  22. Guyton AC, Hall JH. *Tratado de Fisiologia Médica* 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; Cap.76: 931-942.
  23. Organização Mundial da Saúde - Iodine supplementation in pregnant and lactating women, disponível online em: [https://www.who.int/elena/titles/iodine\\_pregnancy/en/](https://www.who.int/elena/titles/iodine_pregnancy/en/)
  24. Campos Rde O, Barreto Idos S, Maia LR, Rebouças SC, Cerqueira TL, Oliveira CA et al. Iodine nutritional status in Brazil: a meta-analysis of all studies performed in the country pinpoints to an insufficient evaluation and heterogeneity. *Arch Endocrinol Metab.* 2015; 59(1): 13-22.
  25. UPTODATE: Iodine deficiency disorders, Disponível online em: [https://www.uptodate.com/contents/iodine-deficiency-disorders?search=iodine&source=search\\_result&selectedTitle=2~149&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/iodine-deficiency-disorders?search=iodine&source=search_result&selectedTitle=2~149&usage_type=default&display_rank=1)
  26. ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Relatório ano 2014: resultado do monitoramento do teor de iodo no sal para consumo humano. Disponível online em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/395584/Relat%C3%B3rio+Pro+Iodo+2014/9fcda63e-a164-41f7-a32b-156399f30f1c>
  27. Iodine Global Network – Iodine and Pregnancy, disponível online em: <http://www.ign.org/ukiodinemeeting.htm>
  28. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolgia – Comunicado: redução de iodo no sal. Disponível online em: <http://www.tireoide.org.br/reducao-de-iodo-no-sal/>
  29. Pearce EN, Caldwell KL. Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104 Suppl 3: 898S-901S.

30. Andersen SL, Sørensen LK, Krejbjerg A, Møller M, Laurberg P. Challenges in the evaluation of urinary iodine status in pregnancy: the importance of iodine supplement intake and time of sampling. *Eur Thyroid J* 2014; 3(3):179-88.
31. Bath SC, Pop VJ, Furmidge-Owen VL, Broeren MA, Rayman MP. Thyroglobulin as a Functional Biomarker of Iodine Status in a Cohort Study of Pregnant Women in the United Kingdom. *Thyroid* 2017; 7(3): 426-33.
32. Bath SC, Walter A, Taylor A, Wright J, Rayman MP. Iodine deficiency in pregnant women living in the South East of the UK: the influence of diet and nutritional supplements on iodine status. *Br J Nutr.* 2014; 111(9): 1622-31.
33. Yoganathan T1, Hettiarachchi M2, Arasaratnam V3, Liyanage C2. Maternal iodine status and the thyroid function of pregnant mothers and their neonates in Jaffna District of Sri Lanka. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19(6): 817-23.
34. Alvarez-Pedrerol M1, Guxens M, Mendez M, Canet Y, Martorell R, Espada M et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160(3): 423-9.
35. Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M et al. Thyroid Study Group of the Portuguese Endocrine Society. Iodine intake in Portuguese pregnant women: results of a countrywide study. *Eur J Endocrinol* 2010; 163(4): 631-5.
36. Skeaff SA1. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients.* 2011; 3(2): 265-73.
37. Henjum S, Aakre I, Lilleengen AM, Garnweidner-Holme L, Borthne S, Pajalic Z et al. Suboptimal Iodine Status among Pregnant Women in the Oslo Area, Norway. *Nutrients.* 2018; 28: 10(3).
38. Ghassabian A, Steenweg-de Graaff J, Peeters RP, Ross HA, Jaddoe VW, Hofman A et al. . Maternal urinary iodine concentration in pregnancy and children's cognition: results from a population-based birth cohort in an iodine-sufficient area. *BMJ Open.* 2014; 4(6):e005520.
39. Majumder A, Jaiswal A, Chatterjee S. Prevalence of iodine deficiency among pregnant and lactating women: Experience in Kolkata. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(4): 486-90.



40. Medeiros-Neto G. Iodine nutrition in Brazil: where do we stand? *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(4): 470-4.
41. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014; 3(2): 76-94.
42. Castillo C, Lustig N, Margozzini P, Gomez A, Rojas MP, Muzzo S et al. Thyroid-stimulating hormone reference ranges in the first trimester of pregnancy in an iodine-sufficient country. *Endocrinol Metabol* 2018; 33 (4): 466-72.
43. Corcino CM, Berbara TMBL, Saraiva DA, Morais NAOES, Schtscherbyna A, Gertrudes LN et al. Variation of iodine status during pregnancy and its associations with thyroid function in women from Rio de Janeiro, Brazil. *Public health Nutrition* 2019; 22(7): 1232-40.
44. 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. *Jour Clin Endocrinol Metabol* 1995; 80 ( 1):. 258-69.
45. McElduff A, McElduff P, Gunton JE, Hams G, Wiley V, Wilcken BM. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations in northern Sydney: further indications of mild iodine deficiency? *Med Jour Austr* 2002; 176 (7): 317- 20.
46. Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M, Canet Y, Martorell R, Espada M et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160(3):423-9. doi: 10.1530/EJE-08-0716.
47. Kut A, Gursoy A, Senbayram S, Bayraktar N, Budakoğlu II, Akgün HS. Iodine intake is still inadequate among pregnant women eight years after mandatory iodination of salt in Turkey. *J Endocrinol Invest.* 2010; 33(7):461-4. doi: 10.1007/BF03346625. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20061785.
48. Hiéronimus S, Bec-Roche M, Ferrari P, Chevalier N, Fénichel P, Brucker-Davis F. Statut iodé et fonction thyroïdienne chez 330 femmes de la région niçoise évaluées en deuxième partie de grossesse [Iodine status and thyroid function of 330 pregnant women from Nice area assessed during the second part of

- pregnancy]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009 Sep;70(4):218-24. French. doi: 10.1016/j.ando.2009.03.004. Epub 2009 May 29. PMID: 19481731.
49. Moreno-Reyes R, Glinoeer D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):3694-701. doi: 10.1210/jc.2013-2149. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23846819.
50. Suárez Rodríguez M, Azcona San Julián C, Alzina de Aguilar V. Ingesta de yodo durante el embarazo: efectos en la función tiroidea materna y neonatal [Iodine intake during pregnancy: effects on thyroid function in mother and child]. *Endocrinol Nutr*. 2013 Aug-Sep;60(7):352-7. Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2013.01.010. Epub 2013 May 8. PMID: 23664192.
51. Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Thomas T, Basavaraj C, Sharma SK, Srinivasan K et al. High prevalence of maternal hypothyroidism despite adequate iodine status in Indian pregnant women in the first trimester. *Thyroid*. 2014 Sep;24(9):1419-29. doi: 10.1089/thy.2014.0071. Epub 2014 Jul 21. PMID: 24923842.
52. Yoganathan T, Hettiarachchi M, Arasaratnam V, Liyanage C. Maternal iodine status and the thyroid function of pregnant mothers and their neonates in Jaffna District of Sri Lanka. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Nov-Dec;19(6):817-23. doi: 10.4103/2230-8210.167563. PMID: 26693434; PMCID: PMC4673812.
53. Ruescas CP; Meseguer MDS ; Zapata IT. Situación actual del estado nutricional del yodo en gestantes de la región de Murcia, España. *Acta bioquímica clínica latinoamericana* 2015; 49(2): 235-56.
54. Berg V, Nøst TH, Skeie G, Thomassen Y, Berlinger B, Veyhe AS et al. Thyroid homeostasis in mother-child pairs in relation to maternal iodine status: the MISA study. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Aug;71(8):1002-1007. doi: 10.1038/ejcn.2017.83. Epub 2017 May 24. PMID: 28537582; PMCID: PMC5543254.
55. Koyuncu K, Turgay B, Söylemez F. Iodine deficiency in pregnant women at first trimester in Ankara. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2019 Feb 26;20(1):37-40. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2018.2017.0150. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29699957;

- PMCID: PMC6501865.
56. Kusriani I, Farebrother J, Mulyantoro DK. Adequately iodized salt is an important strategy to prevent iodine insufficiency in pregnant women living in Central Java, Indonesia. *PLoS One*. 2020 Nov 19;15(11):e0242575. doi: 10.1371/journal.pone.0242575. PMID: 33211758; PMCID: PMC7676736.
  57. Kung AW, Lao TT, Low LC, Pang RW, Robinson JD. Iodine insufficiency and neonatal hyperthyrotropinaemia in Hong Kong. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Mar;46(3):315-9. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1310960.x. PMID: 9156041.
  58. Jaruratanasirikul S, Sangsupawanich P, Koranantakul O, Chanvitan P, Ruaengrairatanaroj P, Sriplung H et al. Maternal iodine status and neonatal thyroid-stimulating hormone concentration: a community survey in Songkhla, southern Thailand. *Public Health Nutr*. 2009 Dec;12(12):2279-84. doi: 10.1017/S1368980009005205. Epub 2009 Mar 12. PMID: 19278568.
  59. Chakraborty I, Mazumdar P, Chakraborty PS, Chattopadhyay G, Bhowmick K. Iodine deficiency disorder among pregnant women in a tertiary care hospital of Kolkata, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010 Jul;41(4):989-95. PMID: 21073075.
  60. Pettigrew-Porter A, Skeaff S, Gray A, Thomson C, Croxson M. Are pregnant women in New Zealand iodine deficient? A cross-sectional survey. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011 Oct;51(5):464-7. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01331.x. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21875425.
  61. Luton D, Alberti C, Vuillard E, Ducarme G, Oury JF, Guibourdenche J. Iodine deficiency in northern Paris area: impact on fetal thyroid mensuration. *PLoS One*. 2011 Feb 16;6(2):e14707. doi: 10.1371/journal.pone.0014707. PMID: 21359193; PMCID: PMC3040245.
  62. Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Galetti V, Stinca S, Mackenzie I et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov;5(11):853-863. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30332-7. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29030199.
  63. Chaudhary LN, Khatiwada S, Gelal B, Gautam S, Lamsal M, Pokharel H et al.

- Iodine and Thyroid Function Status, and Anti-thyroid Peroxidase Antibody among Pregnant Women in Eastern Nepal. *J Nepal Health Res Counc.* 2017 Sep 8;15(2):114-119. doi: 10.3126/jnhrc.v15i2.18182. PMID: 29016579.
64. Wang K, Zhang J, Li F, Zhang W, Wang H, Ding L et al. Urinary iodine in early pregnancy is associated with subclinical hypothyroidism in Tianjin, China: an observational study. *BMC Endocr Disord.* 2017 Feb 17;17(1):10. doi: 10.1186/s12902-017-0162-x. PMID: 28212640; PMCID: PMC5316165.
65. Su X, Li M, Liu L, Shen H, Kelly PJ, Wang Y et al. Assessment of thyroid function in children, adults and pregnant and lactating women after long-term salt iodisation measurements. *Br J Nutr.* 2018 Jun;119(11):1245-1253. doi: 10.1017/S0007114518000570. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29580306.
66. Marco A, Vicente A, Castro E, Eva Perez C, Rodríguez O, Merchan MA et al. Patterns of iodine intake and urinary iodine concentrations during pregnancy and blood thyroid-stimulating hormone concentrations in the newborn progeny. *Thyroid.* 2010 Nov;20(11):1295-9. doi: 10.1089/thy.2010.0046. Epub 2010 Oct 18. PMID: 20950254.
67. Rajatanavin R. Iodine deficiency in pregnant women and neonates in Thailand. *Public Health Nutr.* 2007; 10(12A):1602-5. doi: 10.1017/S1368980007360990. PMID: 18053286.
68. Klett M, Ohlig M, Manz F, Tröger J, Heinrich U. Effect of iodine supply on neonatal thyroid volume and TSH. *Acta Paediatr Suppl.* 1999 Dec;88(432):18-20. doi: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb01149.x. PMID: 10626570.

**PERSPECTIVAS**

Novos estudos prospectivos que avaliem a relação da iodúria com o TSH materno.

## ANEXOS

Na tabela 4, constam dados de artigos nos quais os autores pesquisaram a iodúria (IUC) expressando os resultados através da mediana e do intervalo interquartil.

**Tabela 4.** Resultados descritivos dos estudos de IUC (em mcg/L)

Autor	Ano	Metodologia	n	Mediana	Intervalo Interquartil
Castillo et al.	2018	Coorte	302	173,45	(108,11-249,35)
Corcino et al.	2019	Coorte	243	216,7	(147,8-314,7)
Glinoyer et al.	1995	Transversal	60	36	Não informado
McElduff et al.	2002	Transversal	84	109	(65– 168)
Alvarez-Pedrerol et al.	2009	Transversal	243	95	Não informado
Kut et al.	2009	Transversal	141	149,7	(20,9–275,1)
Hiéronimus et al.	2009	Transversal	330	64	Não informado
Moreno-Reyes et al.	2013	Transversal	550	117	(70 –189)
Rodríguez; San Julián; De Aguilar	2013	Transversal	121	87	(48–142)
Jaiswal et al.	2014	Transversal	334	184,2	(8,1–1152)
Yoganathan et al	2015	Transversal	477	140	(126,0–268,0)
Ruescas; Meseguer; Zapata	2015	Transversal	37	92	Não informado
Berg et al	2017	Transversal	197	66,9	Não informado
Koyuncu; Turgay, söylemez	2019	Transversal	440	81,6	(1- 414)

Kusrini; Farebrother; Mulyantoro	2020	Transversal	2441	246	(221-264)
----------------------------------	------	-------------	------	-----	-----------

Fonte: Dados da Pesquisa 2021

Nos dados da tabela 5, os estudos utilizaram como parâmetro principal a média da IUC.

**Tabela 5.** Resultados Comparativo de IUC médios (em mcg/L)

Autor	Ano	Metodologia	Amostra	Média	Desvio Padrão
Jaruratanasirikul et al.	2009	Coorte	236	78,4	8,15
Luton et al.	2011	Coorte	110	50,21	4,54
Klett et al.	1999	Transversal	57	48,2	25,9
Luton et al	2011	Transversal	110	49,8	2,11

Fonte: Dados da Pesquisa (2021)

Em alguns artigos pode-se verificar a comparação da iodúria através de grupos ou de trimestres específicos, como descrito na tabela 6.

**Tabela 6.** Estudos comparação a avaliação da IUC (em mcg/L) através de grupos ou trimestres específicos

Autor	Ano	Metodologia	n	Medidas de Posição (mediana, exceto para Corcino e Luton)	Medida de dispersão	Observação
-------	-----	-------------	---	---	---------------------	------------

Glinoyer et al.	1995	Transversal	60	1º trimestre mediana n = 91 2º trimestre mediana n= 94 3º trimestre mediana n = 91	Não informada	Percentual de mulheres com IUC < 100 e > 100 ug/l percentual por grupos no segundo e terceiro foi significativo no grupo antes e pós parto a diferença não foi encontrada	
Jaruratanasirikul et al.	2009	Transversal	236	1º trimestre (12–16 sem)= 75,5 3º trimestre (34–36 sem)= 72,1	Não informada	Porcentagem de uso doméstico de sal iodado . A quantidade de ingestão de iodo foi significativa e positivamente correlacionado com IUC	
Chakraborty et al.	2010	Transversal		1º trimestre n =100 2º trimestre n=50 3º trimestre n=50		1º trimestre mediana =13,75 2º trimestre mediana = 13,5 3º trimestre mediana = 13,5	P < 0,05 entre 1º e 2º e entre 2º e terceiro trimestre



Pettigrew-Porter et al.	2011	Transversal	Geral n=35 1º trimestre n=36 2º trimestre n=35 3º trimestre n=35	Geral (35) = 31,40 1º trimestre mediana = 27,48 2º trimestre mediana = 31,41 3º trimestre mediana = 29,4	Não informada	A concentração urinária mediana de iodo (IUC) foi 38 µg / L, bem abaixo do valor de corte de 150 µg / L que indica o status inadequado de iodo
Corcino et al.	2019	Transversal	1º trimestre n = 243 3º trimestre n=100	1º trimestre média = 231,6 3º trimestre média = 245,8	1º trimestre DP= 100,8 3º trimestre DP=108,9	p = 0,324
Luton et al.	2011	Transversal	1º trimestre n = 102 2º trimestre n=103	1º Trimestre média = 48,02 3º trimestre média = 52,4	1º trimestre DP= 2 3º trimestre DP = 4	Os valores de IUC não foram significativamente diferentes entre 12 WGA e 32 WGA
Gowachirapan t et al.	2017	Transversal	Baseline n = 409 2º trimestre n =274 3º trimestre n =299	Baseline = 125 2º trimestre =174 3º trimestre = 159	Baseline = 81-210 2º tri =( 92-284) 3º tri =(105-252)	Entre o grupo Iodine e placebo não há diferença entre os grupos p = 0,61
Chaudhary et al.	2017	Transversal	2º trimestre n=52 3º trimestre n =40	Populaçã o total = 282.2 2º trimestre = 266.2 3º trimestre 294.35	População total (158,42-376) 2º trimestre (155.67-373.15) 3º trimestre (164.47-377.37)	NS

Kusrini; Farebrother; Mulyantoro	2020	Transversal	Geral n = 2244 1º trimestre n = 73 2º trimestre n = 113 3º trimestre n = 57	Geral = 246ug/L 1º trimestre mediana = 266 2º trimestre mediana = 237 3º trimestre mediana = 189	198, 269(interquartil e range = IQR) 221-264 (95% CI) 144, 317 (IQR) 247-343 (CI) 189, 285 (IQR) 193-283 (CI) 148, 295 (IQR) 148-242 (CI)	Não houve diferença no IUC mediano em cada trimestre
--	------	-------------	--	---	---	--

Corcino (ref) - média IUC

Luton - média IUC.

Na tabela 7 encontram-se os resultados comparativos dos estudos de TSH da mãe.

**Tabela 7.** Resultados comparativos dos estudos de TSH (em mU/L) mãe

Autor	Ano	Metodologia	n	Mediana	Intervalo Interquartílico
Berg et al.	2017	Coorte	197	1,1	(0,07- 6,20)
Castillo et al.	2018	Coorte	670	1,88	(0,18- 5,37)
Alvarez-Pedrerol et al	2009	Transversal	557	1,18	Não informado
Hiéronimus et al	2009	Transversal	330	1,93	(0,24- 6,57)
Pettigrew-Porter et al	2011	Transversal	154	1,3	(0,90- 1,80)
Rodríguez; San Julián; De Aguilar	2013	Transversal	139	1,43	(1,07- 1,88)
Jaiswal et al	2014	Transversal	334	1,2	(0,02- 32,80)
Yoganathan et al	2015	Transversal	477	1,9	(0,20- 16,40)

Ruescas; meseguer; zapata	2015	Transversal	37	2,4	(1,98- 2,83 )
Su et al	2018	Transversal	107	1,82	(2,40- 5,00)

A tabela 8 apresenta os resultados de TSH médio da mãe.

**Tabela 8.** Resultados de TSH médio da mãe

Autor	Ano	Metodologia	Amostra	Média	Desvio Padrão
Luton et al	2011	Coorte	110	1,45	0,1894
Chaudhary et al.	2017	Transversal	92	4,57	2.56
Koyuncu; Turgay, Söylemez	2019	Transversal	440	1,53	1,27
Pettigrew-Porter et al.	2011	Transversal	154	1,3	0,09532
Luton et al	2011	Transversal	12 WGA n =116 32 WGA n= 96	12 WGA média - 1.29 32 WGA média 1,62	12 WGA DP - 0.63 / 32 WGA DP - 0,73

WGA - weeks of gestacional age

Na tabela 9 temos a descrição de estudos transversais comparando o TSH da mãe através de grupos ou trimestres específicos.

**Tabela 9 .** Estudos comparação a avaliação da TSH (mU/L) mãe através de grupos ou trimestres específicos

Autor	Ano	Metodologia	n	Medidas de Posição	Medida de dispersão
-------	-----	-------------	---	--------------------	---------------------

Glinoyer et al.	1995	Transversal	60	1º trimestre média = 1,20 2º trimestre média = 1,60 3º trimestre média = 2,40	1º trimestre = (0,7 - 1,8) 2º trimestre = (0,9-2,0) 3º trimestre = (1-1,9)
Chakraborty et al.	2010	Transversal	1º trimestre n =100 2º trimestre n = 50 3º trimestre n = 50	1º trimestre mediana = 4,94 2º trimestre mediana = 2,82 3º trimestre mediana = 1,72	Não informado
Pettigrew-Porter et al	2011	Transversal	154	1º trimestre: mediana = 1,10 2º trimestre mediana = 1,40 3º trimestre mediana = 1,30	1º trimestre (0,8 - 1,7) 2º trimestre (0,9 - 1,8) 3º trimestre (1,0 - 2,0)
Corcino et al.	2019	Transversal	71	1º trimestre média=1,08 3º trimestre média=1,67	1º trimestre DP= 0,67 3º trimestre DP = ,86
Gowachirapant et al	2017	Transversal	1º trimestre n= 415 2º trimestre n =284 3º trimestre n =280	1º trimestre média = 1,20 2º trimestre média =1,40 3º trimestre média = 1,50	1º trimestre = (0,7 – 1,8) 2º trimestre = ( 0,9 – 2,0) 3º trimestre = (1 – 1,9)
Chaudhary et al.	2017	Transversal	2º trimestre n=52 3º trimestre n =40	2º trimestre média= 4,42 3º trimestre média = 4,75	2º trimestre DP =2,83 3º trimestre DP = 2,19
Kusrini; Farebrother; Mulyantoro	2020	Transversal	1º trimestre n = 37 2º trimestre n = 58 3º trimestre n= 28	1º trimestre média = 1,3 2º trimestre média = 0,81 3º trimestre média = 1,39	Não informada
Moreno-Reyes et al.	2013	Transversal	1º trimestre n = 636 3º trimestre n=666	1º trimestre mediana = 1,3 3º trimestre mediana = 1,6	1º trimestre (0,8 - 1.9) 3º trimestre (0.8 -2,2)

Parecer CEP:

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** REDUÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE IODO NO SAL DE COZINHA E SUA RELAÇÃO COM A IODÚRIA E O HIPOTIREOIDISMO MATERNO

**Pesquisador:** Jaqueline Neves Lubianca

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 09769219.1.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.237.324

## Artigo em Inglês

Correlation of ioduria with maternal TSH during pregnancy

### Authors

Luiza Scola Perini Pinto Ribeiro

Juliana Moi Silva dos Santos

Jaqueline Neves Lubianca

Authors:

Luiza Scola Perini Pinto Ribeiro (1)

Juliana Moi Silva dos Santos (2)

Jaqueline Neves Lubianca (3)

- (1) Endocrinologist, Master's Student of the Postgraduate Program in Gynecology and Obstetrics at the Federal University of Rio Grande do Sul.
- (2) Medical student and scientific initiation program scholarship participant in Gynecology and Obstetrics department at the Federal University of Rio Grande do Sul.
- (3) Gynecologist and Obstetrician, Associate Professor of Gynecology and Obstetrics at the Federal University of Rio Grande do Sul and the Postgraduate Program in Gynecology and Obstetrics at the Federal University of Rio Grande do Sul, Master and PhD in Medical Sciences.

### Corresponding author:

Jaqueline Neves Lubianca

Rua Ramiro Barcelos 2350, 11 andar, Gynecology and Obstetrics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil, Cep 90035-007, (51) 3359.0000

E-mail: lubianca@hcpa.edu.br

Short Title: Ioduria and Maternal Hypothyroidism

Keywords: thyroid (thyroid), iodine (iodine), pregnancy (pregnancy).

Number of words: 1537 (excluding cover page, abstract, references, figures and tables).

## RESUMO

**Introdução:** A evolução da gestação e o desenvolvimento do feto tem importante relação com a função tireoidiana. Já, para o pleno funcionamento da tireoide é necessário que exista um aporte adequado de iodo através da alimentação, principalmente durante a gestação, quando a demanda por este elemento está aumentada. Pouco se conhece sobre a relação entre a excreção de iodo e os níveis de TSH materno. **Objetivo:** A presente revisão sistemática e metanálise de correlação irá avaliar a correlação da iodúria materna com os níveis de TSH materno nos três trimestres da gestação. **Método:** Foi realizada revisão sistemática e metanálise de correlação. Os valores médios observados nos estudos para iodúria e TSH foram agregados em um coeficiente de correlação de postos de Spearman com ponderação pelo tamanho da amostra. **Resultados:** Foram incluídos na análise de correlação 26 estudos. Não se encontrou correlação entre as medidas de IUC e TSH na gestação.

**Palavras-chave:** tireoide, iodo, gestação, iodúria, hipotireoidismo materno.

**ABSTRACT**

**Introduction:** The evolution of pregnancy and the development of the fetus have an important relationship with thyroid function. For the full functioning of the thyroid, there must be an adequate supply of iodine especially during pregnancy, when the demand for this element is increased. Little is known about the relationship between iodine excretion and maternal TSH levels. **Objective:** The present systematic review and correlation meta-analysis will assess the correlation of maternal ioduria with maternal TSH levels in the three trimesters of pregnancy. **Method:** A systematic review and correlation meta-analysis were performed. The mean values observed in the studies for iodine and TSH were aggregated into a rank correlation coefficient (Spearman) weighted by sample size. **Results:** Twenty-six studies were included in the correlation analysis. No correlation was found between IUC and TSH measurements during pregnancy.

**Keywords:** thyroid, iodine, pregnancy, maternal hypothyroidism



## INTRODUCTION

Both pregnancy evolution and fetal development are strongly related to an adequate maternal thyroid function<sup>(1)</sup>. Iodine is an essential micronutrient for thyroid hormone (T3 and T4) synthesis<sup>(2)</sup>. During pregnancy, an increase in thyroid volume, together with adaptive changes, such as increased hormone synthesis, higher urinary iodine excretion, and iodine transfer to the fetus and the placenta, are expected. These changes lead to an increase in the daily requirements of iodine. The renal clearance of iodine and the rise in thyroid hormone synthesis are the major contributors to this increase in iodine requirements. Placental and fetal thyroid iodine accumulation add a more modest contribution<sup>(3,4,5,6,7)</sup>.

Maternal thyroid dysfunction occurs in 2-3% of pregnancies. In 10%, thyroid autoantibodies are present, even with a normal thyroid function<sup>(2)</sup>. Overt hypothyroidism (raised trimester-specific TSH levels and low free T4) is diagnosed in 0.3% of pregnancies. The prevalence of subclinical hypothyroidism (elevated TSH but normal free T4), is estimated in 2.5%. Nevertheless, in iodine-deficient areas, both prevalences may be increased<sup>(2,3,8,9)</sup>. The reference values for TSH (according to the ATA) must be defined for each trimester of pregnancy and for the population being considered. These values are usually reported by the clinical laboratories. In Brazil, the most widely used upper cutoff point values for TSH 2.5 mU/L in the first trimester, and 3.0 mU/L in the second and third trimesters<sup>(3,10)</sup>.

Iodine deficiency is still a public health issue, particularly in low and middle income countries<sup>(11,12)</sup>. Even today, an estimated 2 billion people are still at risk for iodine deficiency<sup>(13,14,15,16)</sup>. Iodine is an essential micronutrient, obtained from water or food. Iodine supplemented kitchen salt is one of the major sources in many countries<sup>(11,17,18)</sup>. Fish, seafood, eggs, milk and dairy are the most intrinsically rich in iodine food sources.<sup>(19,20)</sup> Due to its essential role in hormone synthesis, iodine is an important regulator of growth and development from the conception to adult life<sup>(17)</sup>.

Iodine is transported from the blood to the thyroid cell by a Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> cotransporter (NIS) in the basal membrane of follicular cells. TSH physiologically stimulates the activity of NIS. Once in the cell, iodine is transported by pendrin to the apical membrane-colloidal interface, where it will remain available for hormone synthesis. It is then oxidized in a

reaction mediated by thyroperoxidase (TPO), and subsequently attached to tyrosil residues (MIT and DIT) in thyroglobulin, in order to form T3 and T4<sup>(18,21,22)</sup>. In the setting of iodine deficiency, a normal-sized thyroid is not capable of maintaining hormone production. Therefore, the gland increases the proportion of MIT and DIT, as well as the rate of T3 to T4 secretion. This attempt to compensate for the iodine insufficiency leads to an increase in thyroid volume (goiter), which may or not be enough to compensate for the deficient hormone production. When the hormone production is not maintained, hypothyroidism ensues<sup>(18)</sup>.

Since during pregnancy iodine requirements are increased, it is advised that pregnant women raise their daily intake of iodine to levels above those of the general population. The recommended daily intakes of iodine are 150 mcg for non-pregnant adults, 90 mcg for children under 5, and 120 mcg for 5-12 years old<sup>(3,23,24)</sup>. For pregnant and lactating women, the recommended daily intakes are in the area of 250 mcg<sup>(3,23,25)</sup>.

A few strategies can be employed to evaluate if the current iodine supplementation is adequate: measuring urinary iodine, thyroid volume, neonatal TSH and serum thyroglobulin<sup>(25,29)</sup>. The most widely used is the measurement of iodine in a spot urine sample (ioduria), because 90% (or more) of the ingested iodine is excreted in urine<sup>(6,25,29,30)</sup>. Thyroid volume and thyroglobulin reflect iodine reserves over the last few months or even years<sup>(25,29,31)</sup>. The WHO recommends ioduria as the method of choice for monitoring the population of pregnant women, but it is not a precise method for the assessment of individuals<sup>(15,21,32)</sup>.

The classification of the iodine status of pregnant women differ according to the source (Table 1).

Table 1: Iodine status in pregnancy (WHO)

Table 2: Iodine deficiency in pregnancy (UpToDate)

Iodine deficiency during pregnancy can lead to untoward consequences for mother and fetus<sup>(2,4,25,33)</sup>. Severe iodine deficiency in pregnancy is associated with abortion, premature delivery, preeclampsia, low birth weight and an overall excess perinatal mortality<sup>(3,34)</sup>. Adequate levels of thyroid hormones throughout pregnancy are required

for fetal neurological development<sup>(3,35)</sup>. In extreme cases, severe iodine deficiency resulting in hypothyroidism can lead to cretinism, characterized by a severe intellectual deficit, deaf-muteness and motor rigidity<sup>(3,36)</sup>. WHO sees iodine deficiency as the main preventable cause of brain damage in the world today<sup>(37,38,39)</sup>. On the other hand, long term excessive iodine intake can be deleterious, and is associated with hypothyroidism and goiter in the fetus. In the mother, a possible increased incidence of autoimmune thyroiditis, iodine-induced hypothyroidism and Wolff-Chaikoff effect have been described<sup>(5,40)</sup>.

An important point is how to manage iodine deficient (or at risk of deficiency) pregnant women. The WHO, UNICEF and Iodine Global Network have proposed a consensus that pregnant women should not be supplemented with iodine if the local population is iodine-sufficient (Ioduria >100 mcg/L for at least 2 years)<sup>(6,23)</sup>. To date, opinions are conflicting. The *American Thyroid Association* (ATA) Guideline, published in 2017, recommends that an extra supplementation of iodine (above that obtained from food) should be given to women that plan a pregnancy or are already pregnant. The recommendation is for a daily supplementation with 150 mg of Potassium Iodide<sup>(3,14)</sup>. The European Thyroid Association 2014 guideline adopts the same recommendation<sup>(41)</sup>.

Table 1: Iodine status in pregnancy (WHO)

IODURIA	STATUS
< 150mcg/L	INSUFFICIENT
150-249 mcg/L	ADEQUATE
150-499 mcg/L	ABOVE RECOMMENDATION
>= 500 mcg/L	EXCESSIVE

Tabela 2: Iodine deficiency in pregnancy

IODURIA	DEGREE OF DEFICIENCY
50-99 mcg/L	LIGHT
20-49 mcg/L	MODERATE
< 20 mcg/L	SEVERE

## **METHODS**

This study is a systematic review whose guiding question is “What is the relationship between maternal iodine and maternal TSH (trimester specific)?”. The review was registered in PROSPERO CRD42021253914 and follows the PRISMA criteria. The search took place in April 2021 without delimitation of date and language. The databases searched were PubMed, Embase, Scielo and Cochrane. The descriptors used are below, according to the database used.

The selection of articles was carried out by two researchers independently. Articles were excluded initially by title, then by abstract and then by full text. In case of disagreement about the inclusion or not of a particular study, a third researcher was consulted.

Articles on iodine deficiency and its consequences during pregnancy were included. The study design included: randomized clinical trials, cross-sectional studies and cohorts. Other systematic reviews were used to consult the literature. The reasons for excluding articles from the review were: article not available in full, lack of relationship with the subject of the present study, articles in animals or in vitro.

Independent researchers: Luiza Scola Perini Pinto Ribeiro and Juliana Moi

Third researcher: Jaqueline Neves Lubianca

The combination of keywords chosen was as follows:

Embase:

('congenital hypothyroidism'/exp OR cretinism:ti,ab,kw OR 'endemic cretinism':ti,ab,kw OR 'fetal iodine deficiency disorder':ti,ab,kw OR myxedema:ti,ab,kw OR 'iodine':ti,ab,kw OR 'neonatal hypothyroidism':ti,ab,kw OR 'newborn hypothyroidism':ti,ab,kw) AND ('hypothyroidism'/exp AND ('maternal disease'/exp OR 'pregnancy'/exp) OR 'pregnancy disorders of endocrine origin'/exp OR 'maternal hypothyroidism':ti,ab,kw OR 'perinatal development':ti,ab,kw OR 'neonatal development':ti,ab,kw OR 'newborn development':ti,ab,kw) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Total de artigos encontrados = 500

Pubmed:

(Congenital Hypothyroidism[mh] OR Congenital Hypothyroidism[tw] OR Cretinism[tw] OR Endemic Cretinism[tw] OR Fetal Iodine Deficiency Disorder[tw] OR Myxedema[tw] OR Iodine[tw]) AND ((Hypothyroidism[mh]) AND (Pregnancy[mh] OR Maternal Health[mh]) OR Maternal Hypothyroidism[tw] OR Infant, Newborn/growth and development[mh] OR Neonatal Development[tw])

Total de artigos encontrados = 1260

Scielo:

("Congenital Hypothyroidism" OR Cretinism OR "Fetal Iodine Deficiency Disorder" OR Myxedema OR "Iodine") AND ((Hypothyroidism) AND (Pregnancy OR "Maternal Health") OR "Maternal Hypothyroidism" OR "Infant, Newborn, Diseases" OR "Neonatal Development")

Total de artigos encontrados = 220

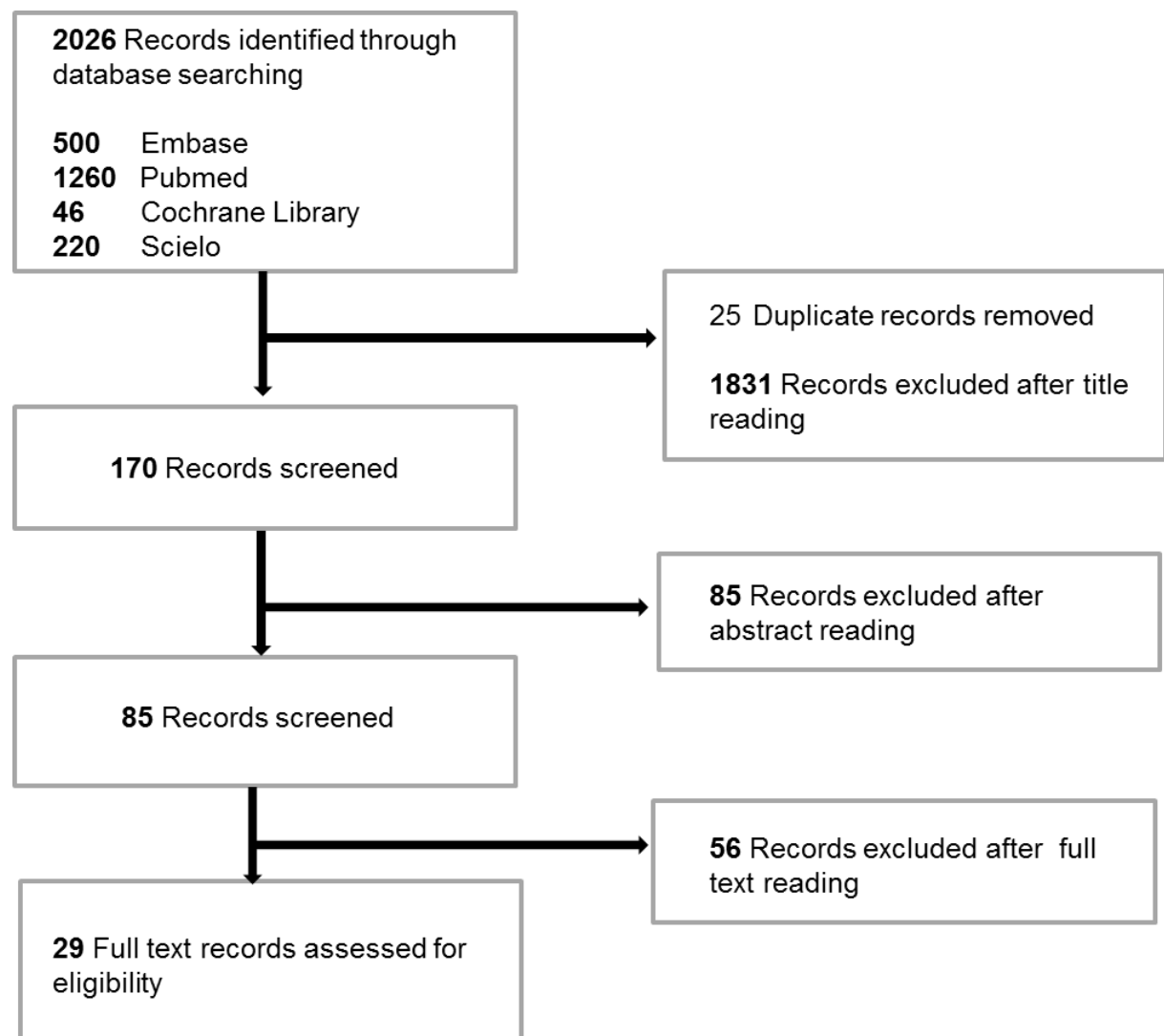
Cochrane:

[Iodine] AND [Pregnancy]

Total de artigos encontrados = 46

All references were imported into the EndNote program, which totaled 2026 articles. After deleting duplicate articles, 29 remained.

The article selection strategy can be visualized by a flowchart.



A systematic review was performed that included 29 articles. With the data from the systematic review, the correlations between IUC and TSH were analyzed by trimester of

pregnancy among the different studies. In the correlation meta-analysis, 26 studies were included, 3 articles were excluded because they did not have the necessary data for this analysis.

The mean values observed in the studies for iodine and TSH were aggregated into a rank correlation coefficient (Spearman) weighted by sample size. Confidence intervals were obtained by the Fisher transformation method for  $\alpha = 5\%$ . Data were analyzed with the R program version 4.2.0 using `wCorr`, `ggplot2` and `psychometric` packages.

Spearman's rank correlation coefficient is a nonparametric measure of rank correlation (statistical dependence between the ranking of two variables). The coefficient assesses how strongly the relationship between two variables can be described using a monotone function. The sign of the Spearman correlation indicates the direction of the association.

As a theoretical basis for the correlation analysis (Weighted Correlation), the following literature available online was consulted:

- [www2.microstrategy.com/producthelp/Current/FunctionsRef/Content/FuncRef/WeightedCorr\\_\\_weighted\\_correlation\\_.htm](http://www2.microstrategy.com/producthelp/Current/FunctionsRef/Content/FuncRef/WeightedCorr__weighted_correlation_.htm)
- [link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-04898-2\\_612](http://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-04898-2_612)
- [stats.stackexchange.com/questions/221246/such-thing-as-a-weighted-correlation](http://stats.stackexchange.com/questions/221246/such-thing-as-a-weighted-correlation)

## RESULTS

Table 10 describes the articles included in the correlation meta-analysis.

To calculate the correlation, the articles were grouped by trimester (in the attached tables there is a description by trimester) and weighted by sample size.

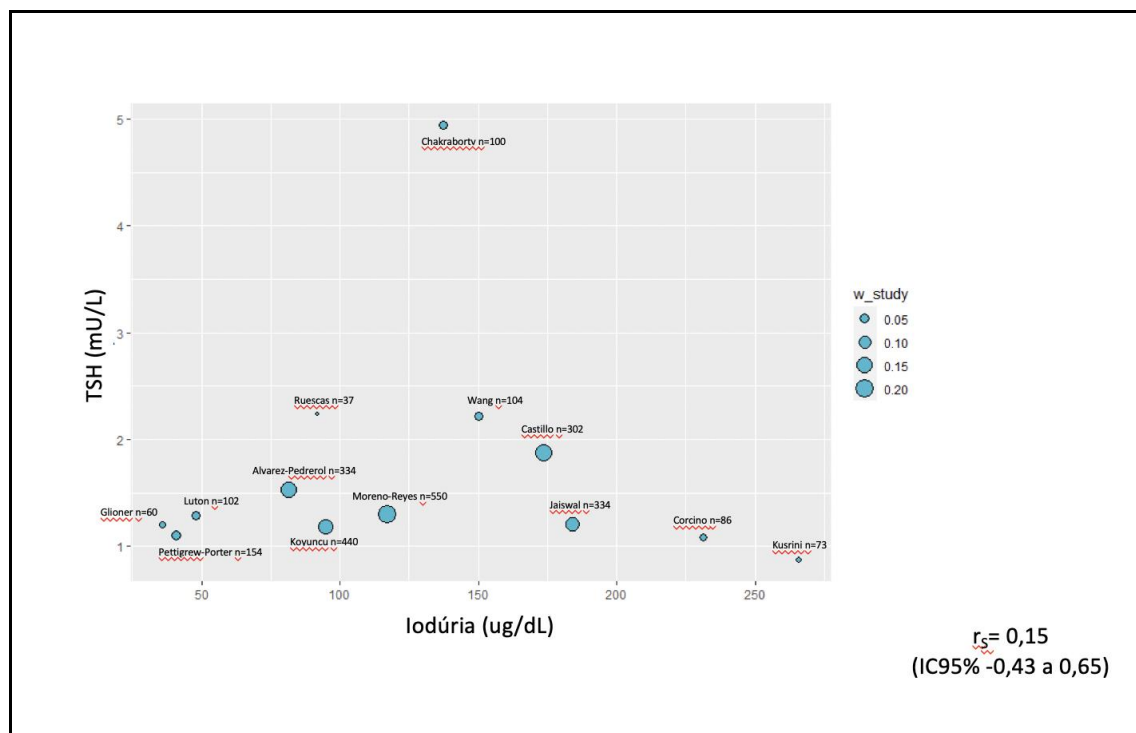
**Table 10.** Studies included in correlation analyzes

Autor	Year	Study		n IUC	IUC mcg/L		n TSH	TSH mU/L
Luton et al.	2012	cohort	avarage	63	52,4	avarage	96	1,62
Chakraborty	2012	cohort	median	50	135,0	avarage	50	1,72
Chaudhary et al.	2018	Cross-sectional	median	40	294,4	median	40	4,75
Kusrini; Farebrother; Mulyantoro	2022	Cross-sectional	median	57	189,0	Median	30	1,63
Yoganathan <i>et al</i>	2015	Cross-sectional	median	477	140,0	median	477	1,90
Rodríguez; San julián; De aguilar	2013	Cross-sectional	Median	121	87,0	Median	139	1,43
Hiéronimus <i>et al.</i>	2009	Cross-sectional	Median	330	64,0	Median	330	1,93
Moreno-Reyes et al.	2014	Cross-sectional	Median	616	131,0	Median	666	1,60
Pettigrew-Porter et al.	2013	cohort	Median	154	37,0	Median	154	1,30
Pettigrew-Porter et al.	2012	cohort	Median	154	39,0	Median	154	1,40
Chakraborty	2011	cohort	Median	50	135,0	Avarage	50	2,82
Chaudhary et al.	2017	Cross-sectional	Median	52	266,2	Median	52	4,42
Kusrini; Farebrother; Mulyantoro	2021	Cross-sectional	Median	113	237,0	Median	58	1,48
Luton et al.	2011	cohort	Avarage	102	48,0	Avarage	116	1,29
Corcino <i>et al.</i>	2019	cohort	Avarage	86	231,6	Avarage	71	1,08
Pettigrew-Porter et al.	2011	cohort	Median	154	41,0	Median	154	1,10
Chakraborty	2010	cohort	Median	100	137,5	Avarage	100	4,94
Castillo <i>et al.</i>	2018	cohort	Median	302	173,5	Median	670	1,88
Glinoyer et al.	1995	Clinical trial	Median	60	36,0	Median	60	1,20



Wang K.	2017	Cross-sectional	Median	104	150,1	Median	104	2,22
Kusrini; Farebrother; Mulyantoro	2020	Cross-sectional	Median	73	266,0	Median	37	0,88
Koyuncu; Turgay, söylemez	2019	Cross-sectional	Median	440	81,6	Median	440	1,53
Ruescas; Meseguer; Zapata	2015	Cross-sectional	Median	37	92,0	Median	37	2,24
Jaiswal <i>et al</i>	2014	Cross-sectional	Median	334	184,2	Median	334	1,20
Alvarez-Pedrerol <i>et al.</i>	2009	Cross-sectional	Median	243	95,0	Median	557	1,18
Moreno-Reyes <i>et al.</i>	2013	Cross-sectional	Median	550	117,0	Median	636	1,30

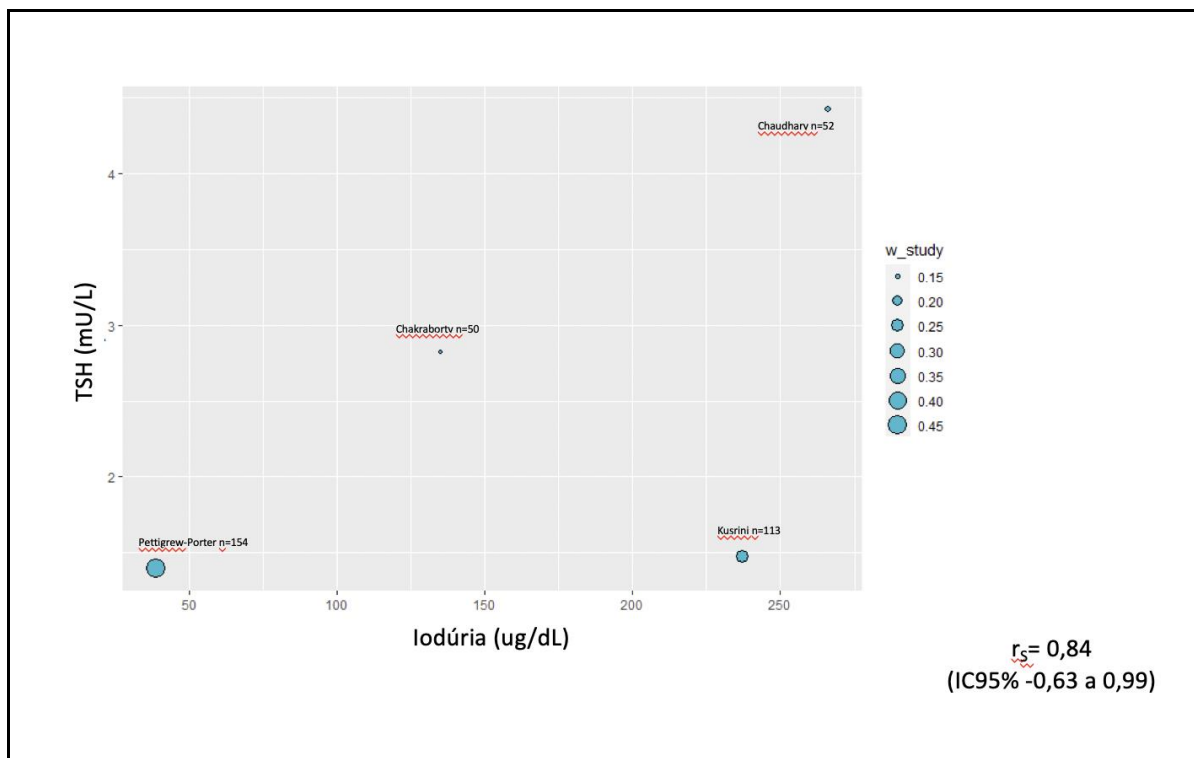
Figure 3 presents the correlation between the two variables in the first trimester. The size of the circles is proportional to the sample of each study.



**Figure 3** – Correlation coefficient between IUC and TSH in the first trimester

Figure 3 expresses the lack of correlation between ioduria and TSH in the first trimester of pregnancy.

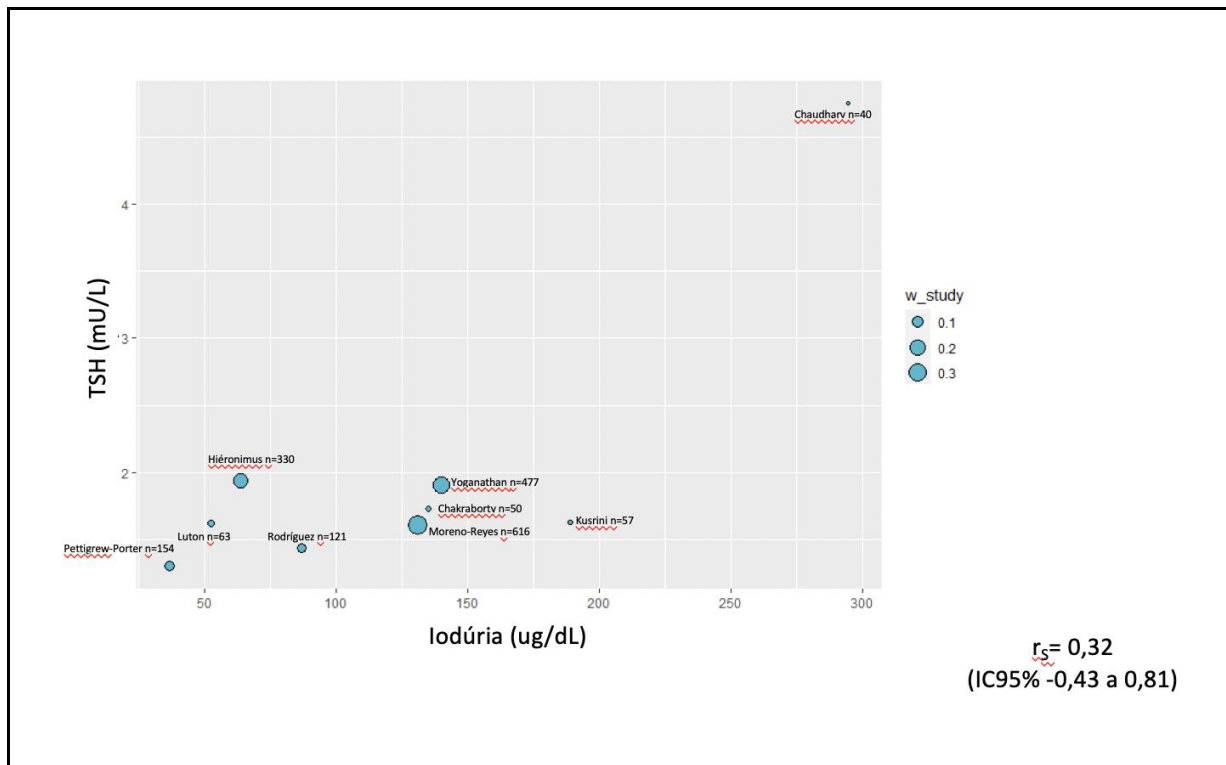
Figure 4 presents the correlation coefficient between IUC and TSH in the second trimester.



**Figure 4** – Correlation coefficient between IUC and TSH in the second trimester

Figure 4 shows the lack of correlation between ioduria and TSH in the second trimester of pregnancy.

Figure 5 presents the correlation coefficient between IUC and TSH in the third trimester.



**Figure 5** – Correlation coefficient between IUC and TSH in the third trimester

Figure 5 expresses the lack of correlation between ioduria and TSH in the third trimester of pregnancy.

## DISCUSSION

The results of this analysis did not find a correlation between maternal TSH and ioduria in any trimester of pregnancy. Thus, according to our systematic review and correlation meta-analysis, the TSH value cannot be used as an indirect measure of iodine intake in pregnant women in any trimester of pregnancy.

The literature reviewed suggests that iodine supplementation in pregnant women reduces the risk of maternal hypothyroidism. Even so, we cannot say with certainty whether or not we should routinely supplement, as studies are scarce, heterogeneous and with wide confidence intervals. In addition, most of these studies came from places with low/moderate iodine deficiency, which may not reflect the reality of severely deficient places or even places

where there is excess iodine. Ideally, randomized clinical trials in regions with different levels of iodine uptake would be needed.

However, the scenario that is outlined is more favorable to supplementation, since iodine deficiency is an avoidable cause of maternal hypothyroidism. Adequate intake of this mineral is sufficient to prevent iodine deficiency hypothyroidism, as well as its consequences for the mother and newborn.

Our findings reinforce the importance of an adequate intake of iodine during pregnancy, since the assessment of iodine, at least in public health, is still complex, expensive and poorly available.

Due to the small number of adequately designed studies and also the limited number of the sample size, it cannot be excluded that the lack of significant results comes from low statistical power. In addition, the heterogeneity of the studies makes it difficult to compile data in meta-analysis. In this study, we sought to use only complete, clear studies with reliable data to include in the correlation meta-analysis, making these results as reliable as possible. Our goal is to continue searching the medical literature for articles that involve the measurement of these variables (ioduria and maternal TSH) in order to expand the sample of these analyzes and, thus, determine which is the best trimester(s) for whether to measure TSH during pregnancy and whether or not to supplement iodine.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Bliddal S, Boas M, Hilsted L, Friis-Hansen L, Tabor A, Feldt-Rasmussen U. Thyroid function and autoimmunity in Danish pregnant women after an iodine fortification program and associations with obstetric outcomes. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(6):709-18.
2. Vilar L, Kater CE, Naves LA, Freitas MC, Fleseriu M. *Endocrinologia Clínica*, 6 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap 35: 581-96.
3. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27(3): 315-89.
4. Mito VCB, Monteiro ACCNG, de Camargo RYA, Borel AR, Catarino RM, Kobayashi S et al. High prevalence of iodine deficiency in pregnant woman living in adequate iodine area. *Endocr Connect* 2018; 7(5): 762-767.
5. Severo MD1, Scheffel RS2. Do Brazilian Pregnant Women Need Iodine Supplementation? A Commentary on the Latest American Thyroid Association Guideline. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018; 40(1): 1-3.
6. Andersen SL1, Laurberg P2. Iodine Supplementation in Pregnancy and the Dilemma of Ambiguous Recommendations. *Eur Thyroid J* 2016 ; 5(1): 35-43.
7. Blumenthal N1, Byth K, Eastman CJ. Iodine Intake and Thyroid Function in Pregnant Women in a Private Clinical Practice in Northwestern Sydney before Mandatory Fortification of Bread with Iodised Salt. *J Thyroid Res* 2012; 2012: 798- 963.
8. Wang K, Zhang J, Li F, Zhang W, Wang H, Ding L et al. Urinary iodine in early pregnancy is associated with subclinical hypothyroidism in Tianjin, China: an observational study. *BMC Endocr Disord* 2017; 17(1):10.
9. Maciel LMZ, Magalhães PKR. Tireóide e gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52 /7: 1085-95.
10. Smith A, Eccles-Smith J, D'Emden M, Lust K. Thyroid disorders in pregnancy and postpartum. *Aust Prescr* 2017; 40(6): 214-19.

11. Fuse Y1, Shishiba Y, Irie M. Gestational changes of thyroid function and urinary iodine in thyroid antibody-negative Japanese women. *Endocr J* 2013; 60(9): 1095-106.
12. Méndez-Villa L, Elton-Puente JE, Solís-S JC, Sampson-Zaldívar E, García-G C, Villalobos P et al. Iodine nutrition and thyroid function assessment in childbearing age women from Queretaro, Mexico. *Nutr Hosp*. 2014; 29(1): 204-11.
13. Taylor PN1, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. Therapy of endocrine disease: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013; 170(1): R1-R15.
14. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Sufficient iodine intake during pregnancy: just do it. *Thyroid*. 2013; 23(1):7-8.
15. Kasap B1, Akbaba G, Yeniçeri EN, Akın MN, Akbaba E, Öner G et al. Adequate iodine levels in healthy pregnant women. A cross-sectional survey of dietary intake in Turkey. *Saudi Med J*. 2016; 37(6): 698-702.
16. Farebrother J, Naude CE, Nicol L, Sang Z, Yang Z, Andersson M et al. Systematic review of the effects of iodised salt and iodine supplements on prenatal and postnatal growth: study protocol. *BMJ Open*. 2015; 5(4): e007238. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007238.
17. Farebrother J, Naude CE, Nicol L, Andersson M, Zimmermann MB. Iodised salt and iodine supplements for prenatal and postnatal growth: a rapid scoping of existing systematic reviews. *Nutr J*. 2015; 14: 89. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0079-z>
18. Gardner DG, Shoback D. *Endocrinología Básica e Clínica de Greenspan*, 9 ed., Brasil: McGraw-Hill 2012; Cap. 7: 163-226.
19. Berg V, Nøst TH, Skeie G, Thomassen Y, Berlinger B, Veyhe AS et al. Thyroid homeostasis in mother-child pairs in relation to maternal iodine status: the MISA study. *Eur J Clin Nutr*. 2017; 71(8): 1002-7.
20. Dahl L, Wik Markhus M, Sanchez PVR, Moe V, Smith L, Meltzer HM et al. Iodine Deficiency in a Study Population of Norwegian Pregnant Women-Results from the Little in Norway Study (LiN). *Nutrients* 2018; 20: 10(4): 513. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.3390/nu10040513>
21. Yarrington C, Pearce EN. Iodine and pregnancy. *J Thyroid Res.* 2011; 934104, 8 pages. <https://doi.org/10.4061/2011/934104>
  22. Guyton AC, Hall JH. *Tratado de Fisiologia Médica* 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; Cap.76: 931-942.
  23. Organização Mundial da Saúde - Iodine supplementation in pregnant and lactating women, disponível online em: [https://www.who.int/elena/titles/iodine\\_pregnancy/en/](https://www.who.int/elena/titles/iodine_pregnancy/en/)
  24. Campos Rde O, Barreto Idos S, Maia LR, Rebouças SC, Cerqueira TL, Oliveira CA et al. Iodine nutritional status in Brazil: a meta-analysis of all studies performed in the country pinpoints to an insufficient evaluation and heterogeneity. *Arch Endocrinol Metab.* 2015; 59(1): 13-22.
  25. UPTODATE: Iodine deficiency disorders, Disponível online em: [https://www.uptodate.com/contents/iodine-deficiency-disorders?search=iodine&source=search\\_result&selectedTitle=2~149&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/iodine-deficiency-disorders?search=iodine&source=search_result&selectedTitle=2~149&usage_type=default&display_rank=1)
  26. ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Relatório ano 2014: resultado do monitoramento do teor de iodo no sal para consumo humano. Disponível online em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/395584/Relat%C3%B3rio+Pro+Iodo+2014/9fcda63e-a164-41f7-a32b-156399f30f1c>
  27. Iodine Global Network – Iodine and Pregnancy, disponível online em: <http://www.ign.org/ukiodinemeeting.htm>
  28. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolgia – Comunicado: redução de iodo no sal. Disponível online em: <http://www.tireoide.org.br/reducao-de-iodo-no-sal/>
  29. Pearce EN, Caldwell KL. Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104 Suppl 3: 898S-901S.
  30. Andersen SL, Sørensen LK, Krejbjerg A, Møller M, Laurberg P. Challenges in the evaluation of urinary iodine status in pregnancy: the importance of iodine

- supplement intake and time of sampling. *Eur Thyroid J* 2014; 3(3):179-88.
31. Bath SC, Pop VJ, Furmidge-Owen VL, Broeren MA, Rayman MP. Thyroglobulin as a Functional Biomarker of Iodine Status in a Cohort Study of Pregnant Women in the United Kingdom. *Thyroid* 2017; 7(3): 426-33.
  32. Bath SC, Walter A, Taylor A, Wright J, Rayman MP. Iodine deficiency in pregnant women living in the South East of the UK: the influence of diet and nutritional supplements on iodine status. *Br J Nutr.* 2014; 111(9): 1622-31.
  33. Yoganathan T1, Hettiarachchi M2, Arasaratnam V3, Liyanage C2. Maternal iodine status and the thyroid function of pregnant mothers and their neonates in Jaffna District of Sri Lanka. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19(6): 817-23.
  34. Alvarez-Pedrerol M1, Guxens M, Mendez M, Canet Y, Martorell R, Espada M et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160(3): 423-9.
  35. Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M et al. Thyroid Study Group of the Portuguese Endocrine Society. Iodine intake in Portuguese pregnant women: results of a countrywide study. *Eur J Endocrinol* 2010; 163(4): 631-5.
  36. Skeaff SA1. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients.* 2011; 3(2): 265-73.
  37. Henjum S, Aakre I, Lilleengen AM, Garnweidner-Holme L, Borthne S, Pajalic Z et al. Suboptimal Iodine Status among Pregnant Women in the Oslo Area, Norway. *Nutrients.* 2018; 28: 10(3).
  38. Ghasabian A, Steenweg-de Graaff J, Peeters RP, Ross HA, Jaddoe VW, Hofman A et al. . Maternal urinary iodine concentration in pregnancy and children's cognition: results from a population-based birth cohort in an iodine-sufficient area. *BMJ Open.* 2014; 4(6):e005520.
  39. Majumder A, Jaiswal A, Chatterjee S. Prevalence of iodine deficiency among pregnant and lactating women: Experience in Kolkata. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(4): 486-90.
  40. Medeiros-Neto G. Iodine nutrition in Brazil: where do we stand? *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(4): 470-4.



41. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014; 3(2): 76-94.
42. Castillo C, Lustig N, Margozzini P, Gomez A, Rojas MP, Muzzo S et al. Thyroid-stimulating hormone reference ranges in the first trimester of pregnancy in an iodine-sufficient country. *Endocrinol Metabol* 2018; 33 (4): 466-72.
43. Corcino CM, Berbara TMBL, Saraiva DA, Morais NAOES, Schtscherbyna A, Gertrudes LN et al. Variation of iodine status during pregnancy and its associations with thyroid function in women from Rio de Janeiro, Brazil. *Public health Nutrition* 2019; 22(7): 1232-40.
44. 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. *Jour Clin Endocrinol Metabol* 1995; 80 ( 1):. 258-69.
45. McElduff A, McElduff P, Gunton JE, Hams G, Wiley V, Wilcken BM. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations in northern Sydney: further indications of mild iodine deficiency? *Med Jour Austr* 2002; 176 (7): 317- 20.
46. Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M, Canet Y, Martorell R, Espada M et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160(3):423-9. doi: 10.1530/EJE-08-0716.
47. Kut A, Gursoy A, Senbayram S, Bayraktar N, Budakoğlu II, Akgün HS. Iodine intake is still inadequate among pregnant women eight years after mandatory iodination of salt in Turkey. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33(7):461-4. doi: 10.1007/BF03346625. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20061785.
48. Hiéronimus S, Bec-Roche M, Ferrari P, Chevalier N, Fénichel P, Brucker-Davis F. Statut iodé et fonction thyroïdienne chez 330 femmes de la région niçoise évaluées en deuxième partie de grossesse [Iodine status and thyroid function of 330 pregnant women from Nice area assessed during the second part of pregnancy]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009 Sep;70(4):218-24. French. doi: 10.1016/j.ando.2009.03.004. Epub 2009 May 29. PMID: 19481731.

49. Moreno-Reyes R, Glinoeer D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep;98(9):3694-701. doi: 10.1210/jc.2013-2149. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23846819.
50. Suárez Rodríguez M, Azcona San Julián C, Alzina de Aguilar V. Ingesta de yodo durante el embarazo: efectos en la función tiroidea materna y neonatal [Iodine intake during pregnancy: effects on thyroid function in mother and child]. *Endocrinol Nutr.* 2013 Aug-Sep;60(7):352-7. Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2013.01.010. Epub 2013 May 8. PMID: 23664192.
51. Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Thomas T, Basavaraj C, Sharma SK, Srinivasan K et al. High prevalence of maternal hypothyroidism despite adequate iodine status in Indian pregnant women in the first trimester. *Thyroid.* 2014 Sep;24(9):1419-29. doi: 10.1089/thy.2014.0071. Epub 2014 Jul 21. PMID: 24923842.
52. Yoganathan T, Hettiarachchi M, Arasaratnam V, Liyanage C. Maternal iodine status and the thyroid function of pregnant mothers and their neonates in Jaffna District of Sri Lanka. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015 Nov-Dec;19(6): 817-23. doi: 10.4103/2230-8210.167563. PMID: 26693434; PMCID: PMC4673812.
53. Ruescas CP; Meseguer MDS ; Zapata IT. Situación actual del estado nutricional del yodo en gestantes de la región de Murcia, España. *Acta bioquímica clínica latinoamericana* 2015; 49(2): 235-56.
54. Berg V, Nøst TH, Skeie G, Thomassen Y, Berlinger B, Veyhe AS et al. Thyroid homeostasis in mother-child pairs in relation to maternal iodine status: the MISA study. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Aug;71(8):1002-1007. doi: 10.1038/ejcn.2017.83. Epub 2017 May 24. PMID: 28537582; PMCID: PMC5543254.
55. Koyuncu K, Turgay B, Söylemez F. Iodine deficiency in pregnant women at first trimester in Ankara. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2019 Feb 26;20(1):37-40. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2018.2017.0150. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29699957; PMCID: PMC6501865.
56. Kusrini I, Farebrother J, Mulyantoro DK. Adequately iodized salt is an important strategy to prevent iodine insufficiency in pregnant women living in Central

- Java, Indonesia. *PLoS One*. 2020 Nov 19;15(11):e0242575. doi: 10.1371/journal.pone.0242575. PMID: 33211758; PMCID: PMC7676736.
57. Kung AW, Lao TT, Low LC, Pang RW, Robinson JD. Iodine insufficiency and neonatal hyperthyrotropinaemia in Hong Kong. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Mar;46(3):315-9. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1310960.x. PMID: 9156041.
58. Jaruratanasirikul S, Sangsupawanich P, Koranantakul O, Chanvitan P, Ruaengrairatanaroj P, Sriplung H et al. Maternal iodine status and neonatal thyroid-stimulating hormone concentration: a community survey in Songkhla, southern Thailand. *Public Health Nutr*. 2009 Dec;12(12):2279-84. doi: 10.1017/S1368980009005205. Epub 2009 Mar 12. PMID: 19278568.
59. Chakraborty I, Mazumdar P, Chakraborty PS, Chattopadhyay G, Bhowmick K. Iodine deficiency disorder among pregnant women in a tertiary care hospital of Kolkata, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010 Jul;41(4):989-95. PMID: 21073075.
60. Pettigrew-Porter A, Skeaff S, Gray A, Thomson C, Croxson M. Are pregnant women in New Zealand iodine deficient? A cross-sectional survey. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011 Oct;51(5):464-7. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01331.x. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21875425.
61. Luton D, Alberti C, Vuillard E, Ducarme G, Oury JF, Guibourdenche J. Iodine deficiency in northern Paris area: impact on fetal thyroid mensuration. *PLoS One*. 2011 Feb 16;6(2):e14707. doi: 10.1371/journal.pone.0014707. PMID: 21359193; PMCID: PMC3040245.
62. Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Galetti V, Stinca S, Mackenzie I et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov;5(11):853-863. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30332-7. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29030199.
63. Chaudhary LN, Khatiwada S, Gelal B, Gautam S, Lamsal M, Pokharel H et al. Iodine and Thyroid Function Status, and Anti-thyroid Peroxidase Antibody among Pregnant Women in Eastern Nepal. *J Nepal Health Res Counc*. 2017 Sep 8;15(2):114-119. doi: 10.3126/jnhrc.v15i2.18182. PMID: 29016579.

64. Wang K, Zhang J, Li F, Zhang W, Wang H, Ding L et al. Urinary iodine in early pregnancy is associated with subclinical hypothyroidism in Tianjin, China: an observational study. *BMC Endocr Disord*. 2017 Feb 17;17(1):10. doi: 10.1186/s12902-017-0162-x. PMID: 28212640; PMCID: PMC5316165.
65. Su X, Li M, Liu L, Shen H, Kelly PJ, Wang Y et al. Assessment of thyroid function in children, adults and pregnant and lactating women after long-term salt iodisation measurements. *Br J Nutr*. 2018 Jun;119(11):1245-1253. doi: 10.1017/S0007114518000570. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29580306.
66. Marco A, Vicente A, Castro E, Eva Perez C, Rodríguez O, Merchan MA et al. Patterns of iodine intake and urinary iodine concentrations during pregnancy and blood thyroid-stimulating hormone concentrations in the newborn progeny. *Thyroid*. 2010 Nov;20(11):1295-9. doi: 10.1089/thy.2010.0046. Epub 2010 Oct 18. PMID: 20950254.
67. Rajatanavin R. Iodine deficiency in pregnant women and neonates in Thailand. *Public Health Nutr*. 2007; 10(12A):1602-5. doi: 10.1017/S1368980007360990. PMID: 18053286.
68. Klett M, Ohlig M, Manz F, Tröger J, Heinrich U. Effect of iodine supply on neonatal thyroid volume and TSH. *Acta Paediatr Suppl*. 1999 Dec;88(432):18-20. doi: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb01149.x. PMID: 10626570.

