

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
DEPARTAMENTO DE ALIMENTOS E NUTRIÇÃO  
ÁREA DE CIÊNCIAS NUTRICIONAIS**

**LUCIANA ABRÃO DE OLIVEIRA RESTINI**

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA, IODÚRIA E ESTRESSE OXIDATIVO  
EM GESTANTES**

**ARARAQUARA/SP**

**2015**

**LUCIANA ABRÃO DE OLIVEIRA RESTINI**

**Avaliação da função tireoidiana, iodúria e estresse oxidativo em gestantes**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP para a obtenção do título de Doutora em Ciências Nutricionais.

**Orientador:** Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro.

**ARARAQUARA/SP**

**2015**

**Ficha Catalográfica**

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP – Campus de Araraquara

**R436a** Restini, Luciana Abrão de Oliveira  
Avaliação da função tireoidiana, iodúria e estresse oxidativo em gestantes /  
Luciana Abrão de Oliveira Restini – Araraquara, 2015  
59 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita  
Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em  
Alimentos e Nutrição

Orientador: Anderson Marliere Navarro

1. Iodo. 2. Função tireoidiana. 3. Gestação. 4. Estresse oxidativo.  
I. Navarro, Anderson Marliere, orient. II. Título.

**CAPES: 50700006**

RESTINI, Luciana Abrão de Oliveira

Avaliação da função tireoidiana, iodúria e estresse oxidativo em gestantes

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Doutora em Alimentos e Nutrição com Ênfase em Ciências Nutricionais.

Aprovada em:

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro (Orientador)

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo –  
FMRP/USP

Julgamento: \_\_\_\_\_

Profª Drª Vivian Marques Suen

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo –  
FMRP/USP

Julgamento: \_\_\_\_\_

Profª. Drª. Telma Maria Braga Costa

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

Julgamento: \_\_\_\_\_

Profª. Drª. Thais Borges César

Instituição: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista UNESP

Julgamento: \_\_\_\_\_

Profª. Drª. Maria Rita Marques de Oliveira

Instituição: Faculdade de Biociências da Universidade Estadual Paulista UNESP

Julgamento: \_\_\_\_\_

### **Dedico este trabalho**

**Ao meu marido, Carlos Cesar Restini Filho, por estar ao meu lado em todos os momentos, incentivando e apoiando a conclusão dessa etapa.**

**Aos meus pais, Antônio Ismael de Oliveira e Najla Abrão de Oliveira, meus parceiros, com todo o meu amor, admiração e gratidão pelo incansável incentivo, compreensão e carinho e por serem responsáveis por quem sou hoje.**

**À minha irmã Daniela Abrão de Oliveira, pela tolerância e presença.**

**À minha filha Isabella Abrão de Oliveira Restini tão pequena e me trouxe tanta motivação para concluir este trabalho.**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela força e determinação para enfrentar os desafios da vida e por iluminar o meu caminho.

Ao Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro, agradeço a orientação tão dedicada. Acima de tudo agradeço imensamente pela confiança no meu trabalho e pelo incentivo constante. Trabalhar com você foi e ainda é, sem dúvida, desafiador e extremamente produtivo. Aprendi muito mais do que simplesmente pesquisar! Obrigada.

À Profª. Drª. Telma Maria Braga Costa, que sempre acompanhou todas as etapas da minha formação, que considero quem despertou durante a graduação meu interesse pela pesquisa, principalmente por realizar projetos com rigor e seriedade, a grande incentivadora em buscar novos desafios, contribuindo constantemente para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Ao Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Junior, agradeço a parceria e o acolhimento na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP.

À Profª. Drª. Thais Borges César, que acompanhou meu desenvolvimento acadêmico desde o Mestrado e sempre colaborou com suas opiniões, visões e contribuiu para o meu crescimento científico e intelectual.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas “Júlio de Mesquita Filho” e ao Departamento de Alimentos e Nutrição da FCFAR. E ao Curso de Nutrição da Universidade de Ribeirão Preto –UNAERP.

Aos participantes voluntários dessa pesquisa, pois sem eles não seria possível realizar esse trabalho.

Ao meu marido Carlos Cesar Restini Filho, que esteve sempre ao meu lado. Cuidando da nossa família. Obrigada por todo incentivo. Sem seu apoio, companheirismo e paciência, este trabalho não teria sido concluído. Amo você.

Aos meus pais Ismael e Najla, pelo incentivo e ajuda que nunca eximiram em me oferecer, pela tolerância, carinho e amor. Serei eternamente grata. Amo vocês.

À minha filha Isabella, por momentos únicos e por ter a oportunidade de desempenhar um papel tão lindo, a sua presença tornou meus dias e minha vida cheios de alegria.

À minha irmã Daniela, que me ensinou a superar qualquer desafio que possa surgir. Te amo minha querida irmã!

À minha família, Vovó Terezinha, meus Tios, e queridos primos. Obrigada por estarem sempre ao meu lado e pela torcida vibrante!

À família Restini, Cecília, Carlos, Flávio e a Carol, que me apoiaram e estão sempre ao meu lado. Vocês são muito especiais!

Aos meus amigos da Universidade de Ribeirão Preto Ana Vitória, Daniela, Diana, Rita e Ana Cristina, por compartilharmos tantas lutas profissionais e que de alguma forma me ajudaram para que este sonho se concretizasse.

Aos meus alunos de graduação e orientados que talvez nem imaginem, mas me tornam uma pessoa melhor a cada dia e me proporcionam momentos de desafio, aprendizagem e alegria na docência.

Aos meus queridos amigos Juliana, Pedro, Karen, Filipe, Cinthia, Marcos, Sheila, Juliana e Caroline por fazerem parte da minha vida; cada um com sua participação especial em momentos de alegria e desespero, risadas e lágrimas, comemorações e angústias; sempre com gestos de amizade verdadeira.

A todos, que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento dessa tese.

## RESUMO

RESTINI, L.A.O. **Avaliação da função tireoidiana, iodúria e estresse oxidativo em gestantes.** 2015. 59f. Tese (Doutorado) - Departamento de Alimentos e Nutrição, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2015.

A ingestão adequada de iodo durante a gestação é essencial para a síntese dos hormônios tireoidianos, que são importantes para as funções fisiológicas da mãe e para uma adequada maturação do sistema nervoso central do feto. Os efeitos da deficiência e/ou excesso de iodo são evidentes em todas as idades e se manifestam desde a fase fetal. O presente estudo teve como objetivo avaliar a excreção urinária de iodo, a função tireoidiana, e concentração séricas de antioxidantes e marcadores do estresse oxidativo em gestantes. Participaram do estudo 191 gestantes e 62 mulheres não gestantes que foram avaliadas segundo o estado nutricional e foram realizadas análises de iodo na urina, marcadores de estresse oxidativo e função tireoidiana. A partir das análises realizadas, foi observada insuficiência de iodo em 81 gestantes. Não houve alteração nas concentrações de TSH para 89% das gestantes. Os valores de anti-TPO foram superiores para o grupo controle em comparação com o grupo gestante (64,5% e 12,6%, respectivamente). Para o anti-TG, o grupo controle também apresentou valores maiores (11,6%). Não houve alteração significativa nos anticorpos quanto à sua classificação em relação aos valores de TSH e iodúria. A avaliação do estresse oxidativo revelou níveis de AOPP superiores para as gestantes e maiores níveis dos antioxidantes CAT e SOD. A classificação de iodúria com relação aos marcadores de estresse oxidativo revelou menores níveis de  $\alpha$ -tocoferol para as gestantes com insuficiência de iodo. Sendo assim, os resultados sugerem que a insuficiência de iodo não foi capaz de induzir alterações nos níveis de TSH e anticorpos e que mulheres grávidas com excreção urinária de iodo adequada apresentaram melhor perfil do antioxidante  $\alpha$ -tocoferol, indicando que o iodo pode desempenhar um papel significativo na capacidade antioxidante durante a gestação.

**Palavras - chave:** Iodo. Função Tireoidiana. Gestação. Estresse Oxidativo.



## ABSTRACT

RESTINI, L.A.O. **Thyroid function assessment, urinary iodine and oxidative stress in pregnant women.** 2015. 59f. Thesis (Doctoral) - Department of Food and Nutrition, Faculty of Pharmaceutical Sciences, State University of São Paulo - UNESP, Araraquara, 2015.

Adequate intake of iodine during pregnancy is essential for synthesis of thyroid hormones, which are important for the physiological functions of the mother and proper maturation of the central nervous system of the fetus. The effects of disability and/or over are evident in all ages and manifest in the fetal stage. This study aimed to evaluate the urinary excretion levels of iodine, thyroid function and markers of oxidative stress in pregnant women. The study enrolled 191 pregnant women and 62 non-pregnant women who were evaluated according to the nutritional status and were held iodine analysis in urine, thyroid function and oxidative stress markers. From the analyzes, iodine deficiency was observed in 81 pregnant women. There was no change in TSH concentrations to 89% of pregnant women. The anti-TPO levels were higher in the control group compared to the pregnant group (64,5% and 12,6%, respectively). For anti-TG, the control group also showed higher values (11,6%). There was no significant change in antibodies and their classification about TSH levels and urinary iodine. Evaluation of oxidative stress revealed AOPP levels greater for pregnant women and higher levels of antioxidants SOD and CAT. Urinary iodine classification with respect to oxidative stress markers showed lower levels of  $\alpha$ -tocopherol for pregnant women with iodine insufficiency. Thus, the results suggest that iodine deficiency was not able to induce altered levels of TSH and antibodies and pregnant women with urinary excretion of appropriate iodine showed a better profile of the  $\alpha$ -tocopherol antioxidant, indicating that the iodine may play a role significant antioxidant capacity during pregnancy.

**Keywords:** Iodine. Thyroid Function. Pregnancy. Oxidative Stress.

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO I

**Figura 1** - Distribuição global da concentração mediana de iodo na urina de escolares. A estimativa dos países é baseada em dados subnacionais. A cobertura nacional de sal iodado nesses países pode ser incompleta, podendo haver uma grande variação na ingestão de iodo.....31

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO I

**Tabela 1** - Recomendações de ingestão de iodo em diferentes estágios da vida.....26

**Tabela 2** - Critérios epidemiológicos para avaliar a adequação da ingestão de iodo baseando-se na concentração urinária de iodo em pessoas maiores que seis anos de idade, exceto em mulheres grávidas.....28

**Tabela 3** - Critérios epidemiológicos para avaliar a adequação da ingestão de iodo baseando-se na concentração urinária de iodo em mulheres grávidas.....28

**Tabela 4** - Representação do conteúdo de iodo médio dos alimentos ( $\mu\text{g}$  de iodo/ 100g de alimento).....29

### CAPÍTULO II

**Tabela 1** - Valores de Hormônios e Iodúria em relação aos grupos controle (n=62) e gestante (n=191)..... 57

**Tabela 2** - Marcadores de estresse oxidativo nos grupos controle (n=62) e gestante (n=191).....57

**Tabela 3** - Classificação dos valores de TSH em relação aos valores de Anti-TPO, Anti-TG e Iodúria no grupo gestante (n= 191).....58

**Tabela 4** - Marcadores de estresse oxidativo em relação à classificação dos valores de TSH normal (n=170) e alterado (n=21) no grupo gestante (n= 191).....58

**Tabela 5** - Classificação da Iodúria em relação aos valores de TSH, Anti-TPO e Anti-TG no grupo gestante (n= 191).....59

**Tabela 6** - Classificação da Iodúria em relação às variáveis dos Marcadores de Estresse Oxidativo no grupo gestante (n=191).....59

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- OMS:** Organização Mundial da Saúde
- DDI:** Distúrbios por Deficiência de Iodo
- ICCIDD:** Conselho Internacional de Controle de Distúrbios por Deficiência de Iodo
- T4:** Tiroxina
- T3:** Triiodotironina
- TSH:** Tireoglobulina
- MDA:** Malonoaldeído
- AOPP:** Produtos avançados de oxidação proteica
- GSH:** Glutathiona reduzida
- FRAP:** Poder antioxidante de redução de ferro
- CAT:** Capacidade antioxidante total
- SOD:** Superóxido dismutase
- NIS:** Proteína transportadora de membrana dependente do gradiente de sódio
- TPO:** Tireoperoxidase
- MIT:** Moniodotirosina
- DIT:** Diiodotirosina
- GH:** Hormônio de crescimento
- QI:** Quociente de inteligência
- TH:** Tireoide de Hashimoto
- TBG:** Proteína transportadora de T<sub>4</sub>
- HCG:** Gonadotrofina coriônica
- HT:** Hormônios tireoidianos
- AI:** Ingestão adequada
- EAR:** Necessidade média estimada
- RDA:** Ingestão dietética recomendada
- UL:** Limite máximo tolerado de ingestão diária
- ND:** Não determinado
- ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- GSH-Px:** Glutathiona peroxidase
- DNA:** Ácido desoxirribonucleico
- FMRP:** Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
- USP:** Universidade de São Paulo

**DUM:** Data da última menstruação

**IOM:** Institute of Medicine

**WHO:** World Health Organization

**Anti-TPO:** Anticorpo antitireoperoxidase

**Anti-TG:** Anticorpo antitireoglobulina

**EROs:** Espécies reativas de oxigênio

**ERNs:** Espécies reativas de nitrogênio

**TCLE:** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**TPM:** Tetrametoxipropano

## SUMÁRIO

### CAPÍTULO I

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	20
2.1 OBJETIVO GERAL.....	20
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	21
3.1 IODO.....	21
3.2 FUNÇÃO FISIOLÓGICA DO IODO.....	21
3.3 GESTAÇÃO E FUNÇÃO TIREOIDIANA.....	25
3.4 FONTES ALIMENTARES DE IODO E IODAÇÃO.....	28
3.5 GESTAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO.....	32
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	35

<b>CAPÍTULO II – AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA, IODÚRIA E ESTRESSE OXIDATIVO EM GESTANTES</b> .....	42
---	----

<b>RESUMO</b> .....	43
---------------------	----

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	44
<b>2. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	45
2.1 Grupos de Estudo.....	45
2.2 Avaliação do Estado Nutricional.....	45
2.3 Determinação da Concentração de Iodo Urinário.....	45
2.4 Determinação da Função Tireoidiana.....	46
2.5 Malonaldeído.....	46
2.6 Produtos Avançados de Oxidação Proteica (AOPP).....	47
2.7 Glutaciona Reduzida.....	47
2.8 Poder Antioxidante de Redução de Ferro (FRAP).....	47

<b>2.9 Capacidade Antioxidante Total (CAT)</b> .....	47
<b>2.10 Superóxido Dismutase (SOD)</b> .....	48
<b>2.11 Análise de Vitamina E</b> .....	48
<b>2.12 Análise Estatística</b> .....	49
<b>3. RESULTADOS</b> .....	49
<b>4. DISCUSSÃO</b> .....	50
<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	53
<b>Financiamento</b> .....	53
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	54
<b>TABELAS</b> .....	57

# ΚΑΠΪΤΥΛΟ Ι



## 1. INTRODUÇÃO

O iodo é um micronutriente essencial para a síntese dos hormônios tireoidianos. Neste sentido, não pode ser substituído por qualquer outro elemento na síntese da tiroxina (T4) e da triiodotironina (T3), essenciais para o desenvolvimento físico, mental e intelectual dos seres humanos (HENRIQUES; COZZOLINO, 2005). O iodo, desta maneira, tem influência direta no organismo e está envolvido em diferentes processos metabólicos (FORDYCE *et al.*, 2000; KALUSKI *et al.*, 2003; KOUTRAS, 1986).

Em sua forma inorgânica, o iodo é absorvido no intestino delgado na forma de íons iodeto e distribuído no sistema circulatório na forma de íons livres (I<sup>-</sup>) ou ligado a proteínas. No corpo humano, há aproximadamente 15 a 20 mg de iodo, sendo que 75-80% estão concentrados na glândula tireoide e o restante nas glândulas salivares, mamárias, gástricas e nos rins. Há renovação contínua de iodo na glândula tireoide, devido à constante liberação do sangue e à síntese e secreção dos hormônios tireoideos (LAMBERG, 1993; LATHAM *et al.*, 2001).

As recomendações diárias de iodo são de 110 a 130µg/dia para aquelas crianças com menos de um ano de idade; 90µg/dia para crianças de um a oito anos; 120µg/dia para crianças de nove a 13 anos; de 150 µg/dia para adolescentes e adultos, sendo de 220 para gestantes acima de 18 anos (DIETARY REFERENCE INTAKES, 2001).

A baixa ingestão diária de iodo causa distúrbios graves, dos quais os mais evidentes são o bócio e o cretinismo. Os efeitos da deficiência de iodo no crescimento e desenvolvimento são agrupados sob a denominação de Desordens por Deficiência de Iodo (em inglês: *Iodine Deficiency Disorders*) (DELANGE, 1994). Tais efeitos são evidentes em todas as idades e se manifestam já na fase fetal, como resultado da deficiência de iodo da mãe. Podem resultar em aborto, mortalidade neonatal, anomalias congênitas, aumento da mortalidade perinatal e infantil, cretinismo neurológico, deficiência mental, perda de audição e nanismo. No neonato, pode ocorrer bócio e hipotireoidismo. Em crianças e adolescentes, resulta em bócio, hipotireoidismo, função mental debilitada, dificuldade na aprendizagem e retardo no desenvolvimento (DELANGE, 1994). Em adultos, verifica-se a ocorrência de bócio, hipotireoidismo e redução da capacidade mental (DIETARY REFERENCE INTAKES, 2001).

A comunidade científica mundial tem procurado soluções para o problema de carência de iodo. A prática de fortificação de alimentos com iodo tem sido muito difundida e

pesquisada como uma das maneiras de se prevenir esta deficiência (LOFTI *et al.*, 1996).

Desta forma, poderiam ser utilizados como veículos de iodo o sal refinado e não refinado, pão, chá, leite, açúcar, chocolate e água potável (LOFTI *et al.*, 1996). No Brasil a prática de fortificação do sal de uso doméstico tem sido realizada há décadas (CORRÊA FILHO *et al.*, 2002; KNOBEL; MEDEIROS NETO, 2004). Porém, não se encontra apenas esta situação de carência de iodo; pesquisas nacionais revelaram existir também uma excreção urinária de iodo elevada, demonstrando níveis extremamente elevados de iodúria (acima de 900 mg/L) em escolares (DUARTE *et al.*, 2004; MEDEIROS NETO, 2004). Desta forma, encontram-se duas realidades.

O excesso de iodo consumido pela população pode levar a alterações fisiopatológicas para a glândula tireoide. A introdução de quantidades elevadas de iodo no sal ou em outros alimentos provoca, em pacientes, bócio multinodular de longa duração, um hipertireoidismo iodo-dependente. Tal fenômeno patológico se deve ao desenvolvimento de nódulos autônomos na glândula multinodular, os quais passam a secretar excessiva quantidade de hormônios tireoidianos (T3 e T4) (DUARTE *et al.*, 2004; ORITO *et al.*, 2009).

O hipertireoidismo iodo-induzido é especialmente perigoso para a população idosa, a qual já apresenta risco maior de doença cardiovascular, com possibilidade de surgirem arritmias cardíacas graves com subsequente óbito (STANBURY *et al.*, 1998). O excesso de iodo no sal, por período prolongado, pode também induzir o desencadeamento de tireoidite crônica auto-imune pré-existente assintomática. Ocorre nítido aumento dos títulos de auto-anticorpos antiperoxidase e antitireoglobulina e eleva-se o TSH sérico, indicando progressiva falência da glândula tireoide e desencadeamento de hipotireoidismo clínico (PEARCE *et al.*, 2002). É possível, ainda, que esta exposição da tireoide à excessiva carga diária de iodo acione dispositivos que produzam antígenos específicos da tireoide capazes de mobilizar o sistema imunocompetente, com eventual produção de anticorpos antitireoide em indivíduos geneticamente predispostos a moléstias autoimunes (KNOBEL; MEDEIROS NETO, 2004).

Por sua vez, a gestação induz mudanças fisiológicas na função tireoidiana materna. Além disso, a presença de autoimunidade tireoidiana ou de deficiência de iodo exacerbam essas alterações, podendo resultar em hipotireoidismo materno e/ou fetal e, desta forma, ocasionar complicações para as mães e para o desenvolvimento dos fetos. Vários estudos têm mostrado que filhos de mães com hipotireoidismo não tratados durante a gestação podem apresentar comprometimento do desenvolvimento intelectual (COSTA *et al.*, 2004).

A frequência de hipotireoidismo na gestação varia em cada país, porém estima-se que, no mundo, esteja em torno de 0,3% a 25%. Nos países que não apresentam deficiência de iodo, a doença tireoidiana autoimune é a principal causa de hipotireoidismo. A disfunção está relacionada a um grande número de complicações para a mãe e para o desenvolvimento dos fetos, sendo as mais frequentes a hipertensão gestacional e o baixo peso fetal (COSTA *et al.* 2004).

Vários estudos têm demonstrado que a presença de anticorpos anti-tireoidianos, especialmente o anticorpo antiperoxidase tireoidiana (anti-TPO), pode ocasionar complicações para a mãe e o neonato, tais como, a deterioração da função tireoidiana das mães e aumento de abortos espontâneos. Mulheres com abortos no primeiro trimestre de gestação apresentam níveis elevados de anti-TPO em comparação com aquelas que não o tiveram (COSTA *et al.* 2004).

O período gestacional representa um estresse para a glândula tireoide que, associado ao excesso de ingestão de iodo, aumenta os riscos de alterações da função tireoidiana (ALVAREZ-PEDREROL *et al.*, 2009; JOANTA *et al.* 2006; MAIER *et al.* 2007).

Tanto a deficiência crônica de iodo como o excesso nutricional de iodo levam às hiperplasia e hipertrofia dos elementos foliculares (por excesso de TSH). A esse fenômeno pode se associar o maior risco de câncer de tireoide, especialmente no sexo feminino (MEDEIROS-NETO, 2009). Estudos experimentais documentam indução de câncer de tireoide depois de prolongado excesso circulante de TSH, o qual induz aumento da proliferação celular medida por fator de crescimento epidermal (EGF), decréscimo de síntese de fator de transformação do crescimento (TGF $\beta$  1) e aumento da angiogênese (JOANTA *et al.* 2006; KNOBEL; MEDEIROS-NETO, 2009 MAIER *et al.* 2007;). Em especial, o excesso exerce estresse oxidativo no tecido tireoidiano. Este estresse oxidativo pode ser caracterizado pelo desequilíbrio entre agentes oxidantes e sistema protetor como, por exemplo, desequilíbrio entre a utilização de Glutathiona reduzida (GSH) e a produção de Glutathiona oxidada (GSSG), o que resulta em ambiente mais oxidante promovido pelos radicais livres.

Radicais livres podem ser definidos como moléculas ou fragmentos moleculares contendo um ou mais elétrons desemparelhados no átomo ou na órbita molecular. Então, são formados em um cenário de reações de óxido-redução, isto é, ou cede o elétron solitário, oxidando-se, ou recebe outro, reduzindo-se. Portanto, os radicais livres ou provocam ou resultam dessas reações de óxido-redução. Porém, o termo radical livre não é o termo ideal para designar os agentes reativos patogênicos, pois alguns deles não apresentam elétrons desemparelhados em sua última camada. Como em sua maioria são derivados do metabolismo

de oxigênio ( $O_2$ ), é apropriado referirmo-nos a eles utilizando o termo “espécies reativas do oxigênio” (VALKO *et al.*, 2007).

O equilíbrio entre agentes óxido-redutores e o sistema antioxidante é essencial. Estes sistemas antioxidantes podem ser agrupados em enzimáticos e não enzimáticos. Os enzimáticos são: superóxido-dismutase (SOD), catalase e Glutathione peroxidase (GSH-Px). Os não enzimáticos são representados por: ácido ascórbico (vitamina C),  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), GSH, carotenoides, flavonoides e outros antioxidantes. Quantidades adequadas destes antioxidantes no meio intracelular são de grande importância para maior segurança contra os ataques destas espécies reativas, prevenindo o aparecimento de doenças (VALKO *et al.*, 2007).

Todos os componentes celulares são suscetíveis à ação deste estresse promovido pelas espécies reativas, sendo a membrana celular um dos mais atingidos em decorrência da peroxidação lipídica, o que acarreta alterações na estrutura e na permeabilidade das membranas celulares. Assim, a magnitude do estresse oxidativo pode ser monitorada determinando-se marcadores indicativos da peroxidação lipídica, tais como substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e Glutathione reduzida (GSH) (VALKO *et al.*, 2007).

Desta forma, sabe-se que o período gestacional representa um estresse para a glândula tireoide e ainda a insuficiência de iodo pode levar à piora no perfil oxidativo. Associado a esta realidade é comum o surgimento de distúrbios tireoidianos em mulheres durante a gestação. Ao mesmo tempo, poucos estudos relatam a situação atual dos níveis de iodo bem como a exposição a agentes oxidativos impostos pela atual situação de ingestão de iodo no Brasil, em especial no grupo de gestantes. Portanto, justifica-se a realização de trabalhos que melhor caracterizem esta problemática.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os níveis de excreção urinária de iodo, função tireoidiana e biomarcadores do estresse oxidativo em gestantes.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Realizar a avaliação do estado nutricional de gestantes e não gestantes;
- ✓ Determinar a concentração de iodo na urina de gestantes e não gestantes;
- ✓ Quantificar os biomarcadores de estresse oxidativo: MDA, AOPP, GSH, FRAP,  $\alpha$ -tocoferol, CAT e % de inibição da SOD nos dois grupos,
- ✓ Analisar a função tireoidiana através dos hormônios TSH, e dos anticorpos anti- TPO e anti- TG.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 IODO

O iodo, do grego *iodes*, que significa "violeta" é um não metal sólido, cristalino, de coloração violeta escuro. Foi descoberto em 1811 na França pelo químico Bernard Courtois, que estava encarregado de produzir nitrato de potássio através do nitrato de cálcio, oriundo de depósitos de salitre, por intermédio de uma substância obtida através das cinzas de algas marinhas, para os exércitos de Napoleão. Ao lavar essas cinzas com ácido sulfúrico para extrair as impurezas, após algum tempo surgia um precipitado o qual, ao ser aquecido, dava origem a um vapor de cor violeta. Depois de ser investigado por alguns pesquisadores, foi identificado como um novo elemento por Gay-Lussac, que o denominou de iodo sendo considerado elemento químico de símbolo I, número atômico 53 e massa atômica 126,9, pertencente à série química dos halogênios - grupo 17 ou VIIA (LEUNG; BRAVERMAN, 2012).

O iodo é amplamente encontrado nos oceanos, mas se distribui de forma irregular sobre a superfície terrestre. Em regiões com grande prevalência de bócio, Fordyce *et al.* (2000) encontraram concentrações de iodo na água e no solo, de 3,3 a 20,2 µg/L e 1,0 a 9,6 µg/g, respectivamente. Particularmente em regiões montanhosas e em áreas sujeitas a inundações frequentes, o solo apresenta deficiência permanente de iodo. Ao mesmo tempo, solos ditos "velhos" são ricos em iodo; em contraposição, solos ditos "novos" são pobres em iodo (KALUSKI *et al.*, 2003). Sendo assim, o conteúdo de iodo nos alimentos e a ingestão total na dieta diferem de uma região para outra (LOPES *et al.*, 2012).

#### 3.2 FUNÇÃO FISIOLÓGICA DO IODO

A principal função do iodo no corpo humano é sua participação na síntese dos hormônios da tireoide. Cerca de 80% do iodo está concentrado na glândula tireoide e o restante, nas glândulas salivares, mamárias, gástricas e nos rins (ANDERSON, 2005; HURREL, 1997). Sendo assim, o iodo não pode ser substituído por nenhum outro elemento na síntese de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) (GUYTON; HALL 2012).

Estes hormônios têm importantes papéis no desenvolvimento humano como no crescimento físico e neurológico; manutenção do fluxo normal de energia (metabolismo basal,

principalmente na manutenção do calor do corpo), e funcionamento de vários órgãos como o coração, fígado, rins, ovários e outros (GUYTON; HALL 2012; ZIMMERMANN, 2011).

O iodo encontrado nos alimentos está na forma reduzida (iodeto,  $I^-$ ), na forma inorgânica ( $I_2$ ) e/ou ligado a compostos orgânicos. Os íons iodeto são rapidamente absorvidos no intestino delgado e distribuídos no sistema circulatório na forma de íons livres ( $I^-$ ) ou ligados a proteínas. Após ser liberado para a corrente sanguínea, o iodeto é captado pela glândula da tireóide, passando por alguns processos até a formação dos hormônios tireoidianos que são liberados na corrente sanguínea. A absorção de iodeto em adultos saudáveis é maior do que 90% (GUYTON; HALL 2012; ZIMMERMANN, 2009).

A captação de iodeto pela glândula tireóide ocorre através de uma proteína transportadora de membrana dependente do gradiente de sódio (NIS), a qual realiza transporte ativo secundário à bomba  $Na^+/K^+$  ATPase. Esse gradiente de concentração é cerca de 20 a 50 vezes maior do que o plasma para assegurar que a tireoide obtenha quantidades adequadas de iodo para a síntese de hormônios (GUYTON; HALL 2012; SEMBA; DELANGE, 2001).

Na superfície apical do tireócito estão presentes as enzimas tireoperoxidase (TPO) e o peróxido de hidrogênio, que promovem a oxidação iodeto e sua fixação para dentro da molécula para produzir os precursores de hormônios monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT) que, ao se ligarem ao aminoácido tirosina da proteína, formam a tireoglobulina. A ligação de duas moléculas DIT forma a tiroxina (T4) e a junção de um MIT e um DIT forma a triiodotironina (T3), hormônios tireoidianos. Estes são poucos solúveis em água e circulam ligados à globulina, pré-albumina e albumina. A concentração do T4 é maior, porém o T3 é o mais ativo dos dois hormônios (SEMBA; DELANGE, 2001; ZIMMERMANN, 2009).

A tireoglobulina iodada madura é armazenada no meio extracelular, no lúmen dos folículos da tireoide, consistindo de 0,1 a 1,0 por cento do seu peso consiste em iodo. Cerca de um terço do iodo está na forma hormonal da tireoide (ZIMMERMANN, 2009).

Após a liberação dos hormônios tireoidianos na corrente sanguínea, mais de 90% do iodo ingerido são excretados pela urina, mas pequenas quantidades são encontradas nas fezes como resultado da secreção biliar (ZIMMERMANN, 2009). A excreção urinária é reguladora da ingestão de iodo sendo seu excesso excretado diretamente na urina. O nível de excreção urinária correlaciona-se diretamente com a ingestão, sendo utilizado como marcador da ingestão de iodo (DE LIMA; BARBOSA; NAVARRO, 2013).

Os hormônios tireoidianos produzidos provocam efeitos gerais e específicos sobre o crescimento, atuam de forma sinérgica com o hormônio do crescimento (GH) e as somatomedinas para promover a formação dos ossos. Estimulam a maturação dos ossos,

como resultado do fechamento dos discos epifisários e da ossificação (GUYTON; HALL 2012).

O crescimento e desenvolvimento do cérebro durante a vida fetal e nos primeiros anos de vida pós-natal são totalmente dependentes dos hormônios tireoidianos. Deficiência desses hormônios durante o período perinatal causa retardo mental que pode ser irreversível (ZIMMERMANN, 2011).

Em relação ao metabolismo de nutrientes, os hormônios atuam no metabolismo dos carboidratos estimulando quase todos os aspectos deste metabolismo, incluindo o aumento da captação rápida de glicose pelos tecidos, aumento da absorção de glicose no trato gastrintestinal, aumento da glicogenólise e da gliconeogênese (GUYTON; HALL 2012). No metabolismo dos lipídios atua no aumento da lipólise no tecido adiposo, com liberação de ácidos graxos na circulação e consequente aumento destes no sangue. Há aumento da excreção de colesterol na bile, o que diminui a concentração deste no sangue (GUYTON; HALL 2012; WHO, 2007).

O metabolismo basal e o consumo de  $O_2$  são aumentados pelos hormônios tireoidianos em todos os tecidos, exceto no cérebro, nas gônadas e no baço. Esse aumento é resultante na produção de calor. Quando há excesso da quantidade desses hormônios, o metabolismo basal pode aumentar por até 60 a 100% acima do normal. E quando há deficiência da produção do hormônio tireoidiano, o metabolismo sofre queda para quase a metade de seu valor normal (GUYTON; HALL 2012).

Nota-se o efeito dos hormônios sobre o sistema cardiovascular e respiratório porque há aumento do fluxo sanguíneo para suprir a demanda metabólica e, conseqüentemente, há aumento do débito cardíaco. Há também aumento do fluxo sanguíneo periférico, principalmente na pele, para que haja maior eliminação de calor. A frequência cardíaca se eleva tanto pelo aumento do débito cardíaco quanto pela ação direta dos hormônios tireoidianos sobre a excitabilidade do coração. O metabolismo elevado aumenta a utilização de oxigênio e a formação de dióxido de carbono. Esses efeitos ativam todos os mecanismos que aumentam a frequência e a profundidade da respiração (GUYTON; HALL 2012).

A produção e atuação dos hormônios tireoidianos requerem uma ingestão diária adequada de iodo (DE LIMA; BARBOSA; NAVARRO, 2013). Desta forma, a deficiência de iodo ocorre devido à ingestão abaixo dos níveis recomendados desse micronutriente que, segundo as Diretrizes do Instituto de Medicina dos Estados Unidos, deve ser de 150  $\mu\text{g}$  até a UL que é 1100  $\mu\text{g}$  que é um nível tolerável, abaixo desses valores no qual os efeitos adversos



significativos são improváveis ocorrerem em uma população saudável (DE LIMA *et al.*, 2013).

A baixa ingestão de iodo se deve a um fenômeno ecológico natural que ocorre em muitas partes do mundo, principalmente nas regiões montanhosas ou sujeitas a frequentes inundações e regiões com erosão dos solos em áreas ribeirinhas, como consequência da perda de vegetação para a produção agrícola e corte de árvores para obtenção de lenhas, os quais geram perda contínua e crescente de iodo no solo. Águas subterrâneas e alimentos cultivados localmente nestas áreas carecem de iodo (BRASIL, 2007; CORREA FILHO *et al.*, 2002; ZIMMERMANN, 2009).

Os problemas decorrentes da baixa ingestão de iodo são responsáveis por danos ao desenvolvimento cerebral e por outros efeitos nocivos e são conhecidos como “Desordens por deficiência de iodo” (DDI). (BRASIL, 2007; DELANGE, 1994; 2007; ZIMMERMANN; ANDERSSON, 2012).

As consequências da deficiência de iodo incluem o bócio endêmico, o cretinismo, a deficiência intelectual, o retardo do crescimento, o hipotireoidismo neonatal, aumento de aborto durante a gestação e a mortalidade infantil (DELANGE, 2007; PEARCE; ANDERSSON; ZIMMERMANN, 2013). O desenvolvimento neurológico fetal e infantil está diretamente relacionado ao consumo adequado de iodo.

Segundo dados de Pearce, Anderson e Zimmermann (2013), o quociente de inteligência (QI) das crianças vivendo em áreas com deficiência de iodo severa é, em média, 12 pontos a menos do que aqueles que vivem em áreas de iodo-suficientes, e o QI melhora com a suplementação de iodo.

Desta forma, a deficiência de iodo continua a ser a principal causa de retardo mental evitável em todo o mundo. Alguns grupos tornam-se mais preocupantes como as gestantes e crianças nos primeiros anos de vida por serem mais sensíveis aos efeitos decorrentes dessa carência. Em relação a adultos, uma deficiência de iodo leve ou moderada aumenta a incidência de hipertireoidismo, mas com efeitos mais fáceis de serem corrigidos.

Segundo Leung e Braverman (2012), encontram-se também dados sobre o consumo excessivo de iodo pela população em geral, constatando-se aumento do número de casos de Tireoidite Crônica Autoimune, conhecida também por Tireoidite de Hashimoto (TH) em função desse excesso. Segundo esses autores, o excesso da ingestão de iodo ou a exposição secundária a outras fontes de iodo como, por exemplo, expectorantes, vitaminas e suplementos, conservantes de alimentos, medicamentos prescritos e antissépticos tópicos estão associados a um aumento do risco de disfunção da tireoide.

Portanto, pode-se afirmar que o efeito metabólico do excesso é tão perigoso e exige atenção da mesma forma que os efeitos da deficiência desse micronutriente.

### 3.3 GESTAÇÃO E FUNÇÃO TIREOIDIANA

Um conjunto de alterações funcionais significativas ocorre na gestação e estas determinam modificações marcantes da função tireoidiana (GLINOER, 1997), como as que se seguem:

1. Precocemente, já no início da gestação, as concentrações elevadas de estrógeno determinam aumento das concentrações séricas da proteína transportadora de  $T_4$  (TBG), tanto por estímulo de sua síntese, quanto pela produção da isoforma sinalizada desta proteína, que se degrada menos rapidamente no fígado (GLINOER, 1997). Em consequência, há aumento das concentrações séricas de  $T_4$  e  $T_3$  totais que atingem um *plateau* por volta de 12 a 14 semanas da gestação. Este aumento rápido e marcante da TBG (duas a três vezes o normal) é acompanhado por tendência à diminuição do  $T_4$  e do  $T_3$  livres e resulta em estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (STRICKER ECHENARD *et al.*, 2007; VIEIRA *et al.*, 2004). Estas alterações nas concentrações de  $T_4$  livre seguidas de aumento de TSH para um novo equilíbrio não são usualmente detectadas nos testes de rotina; porém, nas mulheres gestantes que vivem em áreas carentes em iodo ficam bem evidentes (SMALLRIDGE; LADENSON, 2001).

2. No 1º trimestre da gestação, ocorre estimulação direta da tireoide materna pelas concentrações elevadas de gonadotrofina coriônica (hCG). Este aumento, que atinge valores de pico entre a 8ª e a 14ª semanas de gestação, é acompanhado por inibição do eixo hipotálamo-hipófise e, em face da reatividade cruzada com o receptor de TSH, promove um aumento temporário do  $T_4$  livre (GLINOER, 2006; 2007). Na maioria das gestações normais, esse efeito estimulatório da hCG sobre a tireoide é de curta duração e geralmente não detectável (GLINOER, 2007; GRUN *et al.*, 1997). Para ser clinicamente aparente e levar à tireotoxicose gestacional, as concentrações circulantes da hCG devem estar acima de 50.000 a 75.000 IU/L e se manterem elevadas durante períodos mais prolongados (DELANGE, 2007; GLINOER, 2007; GRUN *et al.*, 1997).

3. Além disso, durante toda a gestação, ocorre modificação do metabolismo dos hormônios maternos através de sua desiodação pela placenta. Três enzimas catalisam a desiodação dos hormônios tireoidianos (HT) nos tecidos humanos (BIANCO *et al.*, 2002;

LAZARUS, 2005). A atividade da desidase tipo 1 parece não ser modificada na gestação. A desidase tipo 2 é expressa na placenta e sua atividade representa um mecanismo homeostático para manter a produção maior de T3 local quando as concentrações de T4 maternas são reduzidas. A placenta contém grandes quantidades de desidases tipo 3 que convertem T4 em T3 reverso (rT3) e T3 em T2. Esta alta atividade durante a vida fetal pode explicar as concentrações baixas de T3 e altas de rT3, que são características do metabolismo do hormônios durante a fase fetal (BIANCO *et al.*, 2002; LAZARUS, 2005).

A glândula tireoide normal não demonstra qualquer dificuldade em responder a essas alterações funcionais. Entretanto, isto não ocorrerá quando a capacidade funcional da glândula estiver comprometida por doença tireoidiana ou quando a gravidez ocorrer em mulheres saudáveis, mas que residem em áreas deficientes em iodo.

Durante a gestação, a demanda de iodo é significativamente mais alta do que em mulheres não grávidas (GLINOER, 1997; ZIMMERMANN, 2009). Considerando que a necessidade diária de iodo em mulheres não grávidas é de pelo menos 100 µg/dia, em mulheres grávidas essa necessidade é aumentada para 200 a 220 µg/dia para manter as concentrações de tiroxina livre (T4 livre) adequadas, como pode ser observado na Tabela 1. Esta maior necessidade de iodo é necessária devido a um aumento da produção materna de tiroxina, em cerca de 50%, à transferência de iodo para o feto e ao aumento do *clearance* renal de iodo (MORREALE DE ESCOBAR; OBREGON; ESCOBAR DEL REY, 2007; ZIMMERMANN, 2009). Mulheres que residem em áreas deficientes podem ter mudanças na função tireoidiana, tendo como principal consequência diminuição relativa das concentrações de T4 livre e aumento nas concentrações de TSH (REBAGLIATO *et al.*, 2010).

**Tabela 1** - Recomendações de ingestão de iodo em diferentes estágios da vida.

Estágio da vida	AI/ EAR* µg/ dia	RDA* µg/ dia	UL* µg/ dia
<b>Recém-nascidos e crianças</b>		<i>continua...</i>	
0–6 meses	110	-	ND*
7–12 meses	130	-	ND*
1–3 anos	65	90	200
4–8 anos	65	90	300
9–13anos	73	120	600

<b>Tabela 1</b> – Recomendações de ingestão de iodo em diferentes estágios da vida.			
<b>Estágio da vida</b>	<b>AI/ EAR*</b> <b>µg/ dia</b>	<b>RDA*</b> <b>µg/ dia</b>	<i>Continuação</i> <b>UL*</b> <b>µg/ dia</b>
<b>Adolescentes</b>			
14–18 anos	95	150	900
<b>Adultos</b>			
19–70 anos	95	150	1100
> 70 anos	95	150	1100
<b>Gestantes</b>			
14–18 anos	160	220	900
19–50 anos	160	220	1100
<b>Lactantes</b>			
14–50 anos	209	290	900
14–50 anos	209	290	1100

Fonte: Dietary Reference Intake (2001).

\* AI= ingestão adequada; EAR= necessidade média estimada; RDA= ingestão dietética recomendada; UL= limite máximo tolerado de ingestão diária; ND = não determinado.

No primeiro semestre da gestação, o feto é totalmente dependente da tireoide materna para um adequado desenvolvimento cerebral (DELANGE, 2007). Sendo assim, uma adequada ingestão de iodo durante a gestação é essencial para síntese dos hormônios tireoidianos, que são importantes para uma adequada maturação do sistema nervoso central do feto (DELANGE, 2007; REBAGLIATO *et al.*, 2010).

Para se avaliar a deficiência e/ou excesso de iodo, são considerados basicamente dois indicadores: indicadores clínicos e bioquímicos. Está relacionada aos indicadores clínicos a presença de bócio e a detecção do hipotireoidismo declarado ou subclínico (DIETARY REFERENCE INTAKES, 2001; GNAT *et al.*, 2003). Os indicadores bioquímicos são a dosagem dos hormônios relacionados com a função da tireoide (T4 livre e TSH) e a dosagem da concentração de iodo na urina (DELANGE; BENOIST; BÜRGI, 2002; ZIMMERMANN, 2009).

A concentração de iodo na urina é o marcador bioquímico mais utilizado para avaliação da deficiência de iodo e se baseia no fato de a excreção renal corresponder a mais de 90% das perdas e se correlacionar de maneira positiva com a ingestão nutricional (BOYAGES, 1993; DUNN *et al.*, 1993; GNAT *et al.*, 2003). Além de seu valor diagnóstico,

esse é um método eficiente, barato, inócuo e tecnicamente mais simples do que outros testes empregados para determinar a deficiência de iodo (PEARCE; ANDERSON; ZIMMERMANN, 2013; DE LIMA; BARBOSA; NAVARRO, 2013).

Desta forma, a excreção urinária de iodo é um marcador bioquímico importante na avaliação do estado nutricional de iodo e os níveis de iodúria correlacionam-se com a gravidade dos distúrbios associados à deficiência de iodo. Portanto, tais dados permitem determinar o grau de urgência de sua correção, podendo a iodúria ser classificada conforme ilustrado na Tabela 2, em pessoas maiores de seis anos de idade, e na Tabela 3, exclusiva para mulheres grávidas (DELANGÉ; BENOIST; BÜRGI, 2002; DUNN *et al.*, 1993; WHO, 2007).

**Tabela 2** - Critérios epidemiológicos para avaliar a adequação da ingestão de iodo baseando-se na concentração urinária de iodo em pessoas maiores que seis anos de idade, exceto em mulheres grávidas.

<b>Iodo Urinário (mediana) µ/L</b>	<b>Ingestão de iodo</b>	<b>Nutrição de Iodo</b>
<20	Insuficiente	Deficiência Grave
20-49	Insuficiente	Deficiência Moderada
50-99	Insuficiente	Deficiência Leve
100-199	Adequado	Ótimo
200-299	Acima do adequado	Risco de hipertireoidismo iodo induzido (HII) em grupos susceptíveis
>300	Excessivo	Risco de consequências adversas à saúde (HII, Doenças auto-imune da tiróide)

Fonte: WHO (2007).

**Tabela 3.** Critérios epidemiológicos para avaliar a adequação da ingestão de iodo baseando-se na concentração urinária de iodo em mulheres grávidas.

<b>Iodo Urinário (mediana) µ/L</b>	<b>Ingestão de iodo</b>
<150	Insuficiente
150-249	Adequada
250-499	Acima das recomendações
>500	Excessiva

Fonte: WHO (2007).

### 3.4 FONTES ALIMENTARES DE IODO E IODAÇÃO

As fontes alimentares mais ricas em iodo são, em geral, os alimentos marinhos como peixes, algas, mariscos e moluscos. O iodo também pode ser encontrado em verduras cultivadas em solo com quantidade adequada do micromineral e em produtos lácteos, ovos e carnes cujo animal produtor tenha sido alimentado com ração enriquecida com iodo. No entanto, os grãos, legumes, raízes e frutas apresentam baixo teor de iodo (LEVANDER; WHANGER, 1996; LOPES *et al.*, 2012). Todos esses alimentos possuem a concentração de iodo variável de acordo com o teor desse micronutriente no solo e água utilizados no cultivo como ilustrado na Tabela 4 (CORREA FILHO *et al.*, 2002).

A iodação do sal tem sido a estratégia utilizada em muitos países onde as doenças por deficiência de iodo já foram controladas e tem-se obtido consideráveis progressos em relação a esta implementação (BRASIL, 2007).

**Tabela 4** - Representação do conteúdo de iodo médio dos alimentos ( $\mu\text{g}$  de iodo/ 100g de alimento).

Alimento (g)	$\mu\text{g}/100\text{g}$ de alimento	Alimento (g)	$\mu\text{g}/100\text{g}$ de alimento
Abacaxi	0†	Farofa (mandioca) sem sal	2,4 $\pm$ 0,5
Abobrinha verde cozida*	5,7 $\pm$ 0,8	Feijão cozido*	14,2 $\pm$ 0,2
Alface	21,3 $\pm$ 3,1	Frango cozido (sobrecoca)*	1,5 $\pm$ 0,3
Almeirão	6,4 $\pm$ 0,1	Laranja (suco concentrado)	2,4 $\pm$ 0,2
Arroz branco polido cozido*	13,2 $\pm$ 1,9	Maçã com casca	62,2 $\pm$ 4,6
Banana prata sem casca	47,7 $\pm$ 0,2	Mamão papaia	0†
Batata inglesa cozida*	11,4 $\pm$ 0,4	Melão	0†
Berinjela cozida	98,0 $\pm$ 2,3	Ovo cozido (inteiro)*	30,3 $\pm$ 0,8
Biscoito doce maisena	27,2 $\pm$ 2,9	Pera sem casca	5,2 $\pm$ 0,5
Biscoito água e sal	115,0 $\pm$ 3,0	Rúcula	11,3 $\pm$ 2,4
Carne de boi magra cozida	14,6 $\pm$ 0,1	Tangerina	10,3 $\pm$ 1,4
Cenoura cozida*	38,4 $\pm$ 0,8	Tomate maduro	13,3 $\pm$ 0,3
Couve-flor cozida*	60,4 $\pm$ 3,3	Vagem cozida*	9,6 $\pm$ 2,6

\* os alimentos cozidos não foram adicionados de sal de cozinha (NaCl).

†O valor zero, na realidade representa traços ou quantidades insuficientes para leitura, ou ainda valor inferior a 0,25 $\mu\text{g}/100\text{g}$  de alimento, que é o limite mínimo de detecção do método utilizado.

Fonte: Navarro, 2000).

Durante várias reuniões científicas realizadas pela Organização Mundial da Saúde foi discutida a obrigatoriedade legal de iodação do sal como medida para eliminar e prevenir a deficiência de iodo e o bócio endêmico (MEDEIROS NETO, 2009). A preocupação com a iodação do sal no Brasil é antiga e teve início no princípio da década de 50 com a Lei n.º 1.944, de 14 de agosto de 1953, tornando-a obrigatória no sal destinado às áreas bocígenas, na

proporção de 10 mg de iodo/kg de sal. Para isso foi utilizado iodeto de sódio ou iodeto de potássio (KNOBEL; MEDEIROS NETO, 2004). Essas áreas foram delimitadas posteriormente com base no resultado do primeiro inquérito nacional de prevalência do bócio endêmico, realizado pelo Ministério da Saúde em 1955, detectando uma prevalência global de 20,6% na população (BRASIL, 2013).

Em seguida, após novos estudos que ainda evidenciaram alta prevalência de bócio, estendeu-se a iodação para todo território nacional. Entretanto, em 1994 essa quantidade passou a ser considerada insuficiente para garantir o aporte mínimo necessário à saúde. Assim, o Ministério da Saúde aumentou o teor de iodo no sal para consumo humano, de 10mg de iodo/kg de sal para 40 a 100mg de iodo/kg de sal (MEDEIROS NETO, 2009). De maio a junho de 2000, foi realizado no Brasil o quarto inquérito nacional, que evidenciou excesso de iodo urinário (KNOBEL; MEDEIROS NETO, 2004). Em resposta a esta nova realidade, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 26 de maio de 2003 com a Resolução nº 130, reduziu os níveis de concentração de iodo no sal de consumo humano de 20 a 60mg de iodo/kg de sal. Porém, esta medida não contribuiu para reduzir as quantidades de iodúria na população brasileira, pois estas continuaram excessivas. Desta forma, em 2013 foi aprovada a alteração da concentração de iodo no sal para 15 a 45 mg de iodo/kg de sal (BRASIL, 2011).

Para verificar se a concentração de iodo no sal está adequada existe a inspeção sanitária realizada anualmente no universo total de estabelecimentos beneficiadores de sal. A execução dessa ação fica sob a responsabilidade dos órgãos de vigilância sanitária estaduais, distritais e ou municipais (BRASIL, 2011). Na inspeção sanitária é avaliado o cumprimento das disposições da Resolução - RDC Anvisa nº 28, de 28 de março de 2000, que aprova os procedimentos básicos de Boas Práticas de Fabricação em Estabelecimentos Beneficiadores de Sal destinado ao Consumo Humano e o Roteiro de Inspeção Sanitária em Indústrias Beneficiadoras de Sal (BRASIL, 2011).

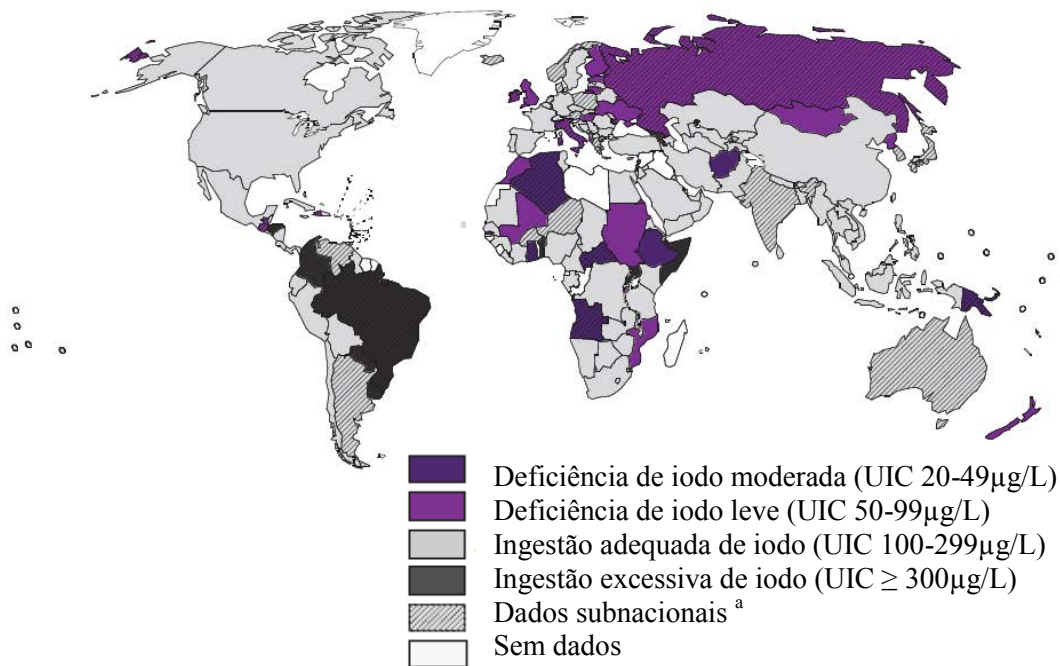
Segundo o Relatório do resultado do monitoramento do teor de iodo no sal no ano de 2011, foram coletadas 1192 amostras de sal pelas vigilâncias sanitárias dos estados de Alagoas, Amazonas, Ceará, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Pernambuco, Piauí, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Roraima, Santa Catarina, Sergipe e Tocantins.

Desta forma, nota-se a eficácia das políticas públicas nacionais para combate à deficiência de iodo, tendo em vista que atualmente os DDI são cada vez menos prevalentes, totalizando somatório inferior a 5%, referência estabelecida pela OMS para controle dos DDI.

Isso decorre, principalmente, da adequada iodação do sal, bem como pelo consumo excessivo deste pela população, pois é um produto de baixo custo, ou seja, de fácil acesso (BRASIL, 2011; KNOBEL; MEDEIROS-NETO, 2004). Por outro lado, esse consumo excessivo de sal resulta em níveis elevados de iodo na urina, fato esse identificado em pesquisas atuais na população brasileira, colocando-a em risco de desenvolver hipertireoidismo e tireoidite de Hashimoto (DUARTE *et al.*, 2009; PAPANASTASIOU *et al.*, 2007).

Estudos relacionados com o Projeto Thyromobil, de 2001, confirmam tal situação, pois encontraram que 86% das crianças avaliadas possuíam excreção urinária de iodo maior que 300 µg/L, como ilustrado na Figura 1 (MEDEIROS NETO, 2009).

**Figura 1** - Distribuição global da concentração mediana de iodo na urina de escolares. A estimativa dos países é baseada em dados subnacionais. A cobertura nacional de sal iodado nesses países pode ser incompleta, podendo haver uma grande variação na ingestão de iodo.



Fonte: Pearce *et al.* (2013).

No estudo de Duarte *et al.* (2009) foram avaliados 400 pacientes idosos em São Paulo e os autores mostraram que um terço dos pacientes teve a excreção urinária de iodo maior do que 300µg/L.

Diversas autoridades de saúde pública bem como profissionais da saúde defendem que as políticas públicas devem focar-se na redução do consumo de sódio pela população devido ao crescente desenvolvimento de doença hipertensiva. Mas também como uma alternativa de redução dos níveis de iodo adicionado ao sal, uma conduta de prevenção e combate à ingestão



excessiva de iodo (BRASIL, 2007; 2011; PAPANASTASIOU *et al.*, 2007). Desse modo, o Brasil transformou-se, através de suas políticas de fortificação de iodo no sal, de um país que continha uma população com prevalência de deficiência de iodo para um país com possível população com excesso desse micronutriente, como relatado por Papanastasiou *et al.* (2007).

Com a nova alteração da legislação sobre a diminuição do teor de iodo no sal espera-se que haja uma adequação da ingestão de iodo. Sendo assim, nota-se a grande importância da regulação do teor de iodo no sal de consumo humano como uma medida de saúde pública por prevenir as consequências do consumo insuficiente ou excessivo deste micronutriente. Apesar dos dados apresentados pela OMS em relação à diminuição das DDI, nota-se, portanto, que, apesar de alguns outros estudos também apontarem para uma virtual eliminação do bócio endêmico, há, ainda, no Brasil, persistência da deficiência subclínica de iodo em grupos populacionais específicos como, por exemplo, as gestantes e todo processo metabólico que envolve esta fase, e um destaque especial para o processo de estresse oxidativo.

### 3.5 GESTAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO

O interesse por estudos que avaliam o processo de estresse oxidativo na gestação permeiam a formação excessiva de espécies reativas de oxigênio, bem como o papel dos antioxidantes na manutenção do balanço oxidativo, e tem se intensificado essa discussão nos últimos anos pelo possível papel dessas substâncias na fisiologia de diversos processos e de algumas doenças (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006; NOVELLI, 2005; VANNUCCHI *et al.*, 1998).

A oxidação faz parte da vida de qualquer organismo aeróbico, sendo os radicais livres produzidos naturalmente ou por disfunção biológica. Radical livre é um átomo ou molécula que contém um ou mais elétrons não pareados, sendo que o seu excesso é responsável pela formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e/ou espécies reativas de nitrogênio (ERNs). Os radicais livres têm funções biológicas importantes como durante fagocitose; porém, seu excesso tem efeito deletério ao organismo, podendo causar peroxidação dos lipídios de membrana, agressão às proteínas de tecido ou de membrana, agressão às enzimas e/ou carboidratos e /ou DNA (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006; NOVELLI, 2005; VANNUCCHI *et al.*, 1998). Nessas condições, por haver um desequilíbrio no balanço entre a produção acentuada de radicais e as defesas antioxidantes, ocorrerá o assim chamado estresse oxidativo. O equilíbrio entre agentes redutores e o sistema antioxidante é essencial. Esse sistema antioxidante pode ser agrupado em enzimáticos e não enzimáticos. Antioxidante é

definido como qualquer substância que, quando presente em baixa concentração comparada à do substrato oxidável, regenera o substrato ou previne significativamente a oxidação do mesmo (BARREIROS *et al.*, 2006). Os enzimáticos são: superóxido-dismutase (SOD), catalase (CAT) e Glutathione peroxidase (GSH-Px). Os não enzimáticos são: ácido ascórbico (vitamina C),  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), GSH, carotenoides, flavonoides e compostos fenólicos, entre outros (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006; MOHANTY *et al.*, 2006). Portanto, quantidades adequadas de antioxidantes no meio intracelular são de grande importância para maior segurança contra os ataques dessas espécies reativas, prevenindo o aparecimento de doenças e evitando suas complicações, principalmente durante a gestação (FENZL *et al.*, 2013; VALKO *et al.*, 2007). A constatação de que as adaptações metabólicas verificadas no organismo da gestante conduzem a um aumento da taxa metabólica basal, do consumo de oxigênio e da formação de radicais livres, caracteriza este período como um estado de alto nível de estresse oxidativo (ACEVES; ANGUIANO; DELGADO, 2013; VALKO *et al.*, 2007; VIDAL *et al.*, 2014).

Em uma gravidez normal, nota-se que, apesar do estado de estresse oxidativo, o organismo busca um equilíbrio fisiológico oxidativo em relação à vitamina C, vitamina D, e vitamina E e que aumentam gradualmente durante a gravidez para um balanço oxidativo, mantido durante todo esse processo. No entanto, os níveis dietéticos e celulares de antioxidantes são baixos em mulheres com algumas complicações durante a gravidez tais como pré-eclâmpsia e aborto habitual, e os níveis sanguíneos maternos de vitamina C, vitamina E, vitamina A e  $\beta$ -caroteno diminuem e a lipoperoxidação aumentam. Em complicações na gravidez ou deficiência de qualquer nutriente durante esses períodos, os produtos de lipoperoxidação são aumentados e as enzimas antioxidantes SOD e GPx são diminuídas (ACEVES; ANGUIANO; DELGADO, 2013; VIDAL *et al.*, 2014).

O iodo tem sido relatado por atuar diretamente como um antioxidante ou indiretamente por induzir enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD). O iodo pode ser adicionado às duplas ligações de alguns ácidos graxos poliinsaturados de membranas celulares, tornando-os menos reativos aos radicais livres. Além disso, o iodo compete com os radicais livres por membranas lipídicas, proteicas e DNA, a fim de estabilizar as células. Este mecanismo antioxidante pode ser exercido através de espécies de iodo oxidadas obtidas pela dieta ou por iodinação local. Os níveis de iodo devem ser importantes para o equilíbrio do estado dos antioxidantes durante a gestação, embora todo esse papel do iodo ainda seja desconhecido (ACEVES; ANGUIANO; DELGADO, 2013; FENZL *et al.*, 2013; VIDAL *et al.*, 2014; WU *et al.*, 2003).

Vidal *et al.* (2014), em estudo que avaliou 214 gestantes, verificaram que os níveis ótimos de iodo correlacionam-se com o aumento da capacidade antioxidante total e baixo estado de estresse oxidativo. No entanto, esse estresse oxidativo aumenta quando as mulheres grávidas apresentam uma deficiência de iodo. Os autores sugerem, ainda, que o iodo é importante no equilíbrio antioxidante e desempenha um papel significativo durante a gestação e que a dieta suplementar com iodo pode ser benéfica na prevenção de possíveis complicações na gravidez, muito embora essas questões apresentadas por Vidal *et al.* (2014) necessitem de mais investigações, para que se possa obter mais conhecimento sobre o mecanismo de ação do iodo na placenta.

Diante dos aspectos apresentados, torna-se fundamental compreender o mecanismo do estresse oxidativo durante a gestação e o papel que o iodo desempenha neste processo. Portanto, conhecer o estado nutricional do iodo em gestantes é importante para estabelecer uma ingestão adequada, diminuir os riscos de deficiência e ainda contribuir para um melhor perfil oxidativo nesse grupo.

## REFERÊNCIAS

- ACEVES, C.; ANGUIANO, B.; DELGADO, G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. **Thyroid**, v. 23, n. 8, p. 938 -946, 2013.
- ALVAREZ-PEDREROL, M.; GUXENS, M.; MENDEZ, M.; CANET, Y.; MARTORELL, R.; ESPADAS, M.; PLANA, E.; REBAGLIATO, M.; SUNYER, J. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. **European Journal of Endocrinology**, v. 160, p. 423–429, 2009.
- ANDERSON, J.J.B. Minerais. In: KRAUSE, M.V.; MAHAN, L.K. **Food, nutrition & diet therapy**. 9. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005. cap. 5, p. 115-155.
- ARNAUD, J; FORTIS, I; BLACHIER, S; KIA, D; FAVIER, A. Simultaneous determination of retinol, alpha-tocopherol and beta-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography**, v. 572, n. 1-2, p. 103-16. 1991.
- BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Quím. Nova.**, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.
- BIANCO, A.C.; SALVATORE, D.; GEREBEN, B.; BERRY, M.J.; LARSEN, P.R. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodesiodases. **Endocr Rev.**, v. 23, p. 38-89, 2002.
- BOURDOUX, P. Evaluation of iodine intake: problems of the iodine/creatinine ratio – Comparison with iodine excretion and daily fluctuations of iodine concentration. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, Germany, v. 106, p. 17-20, 1998.
- BOYAGES, S.C. Iodine deficiency disorders. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 77, p. 587-591, 1993.
- BOYAGES, S.C.; BLOOT, A.M.; MABERLY, G.F.; EASTMAN, C.J.; LI, M.; QIAN, Q.D.; LIU, D.R.; VAN DER GAAG, R.D.; DREXHAGE, H.A. Thyroid autoimmunity in endemic goitre caused by excessive iodine intake. **Clinical Endocrinology**, England, v. 31, n. 4, p. 453-465, 1989.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 23, de 24 de abril de 2013. Dispõe sobre o teor de iodo no sal destinado ao consumo humano e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília: Ministério da Saúde, n. 75, 2013.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resultado do Monitoramento do Teor de Iodo no sal Ano: 2011**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Universidade de Brasília. Brasília, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Carência de Micronutrientes**. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília, 2007.

BUEGE, J.A.; AUST, S.D. Microsomal lipid peroxidation. **Methods in Enzymology**, v. 52, p. 302-10, 1978.

CHARLES, H.T.; DUNN, J.T. Intermittent oral administration of potassium iodide solution for the correction of iodine deficiency. **American Journal of Clinical Nutrition**, New York, v. 67, p.1279-1283, 1998.

CORRÊA FILHO, H.R.; VIEIRA, J.B.F.; SILVA, Y.S.P.; COELHO, G.E.; CAVALCANTE, A.C.; PEREIRA, M.P.L. Endemic goiter prevalency survey in Brazilian schoolchildren 6 to 14 years old, 1994 – 1996. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Washington, v. 12, n. 5, p. 717-726, 2002.

COSTA, S.M.; NETTO, L.S.; BUESCU, A.; VAISMAN, M. Hipotireoidismo na gestação. **Revista Brasileira Saúde Materno Infantil**, v. 4, n. 4, p. 351-358, 2004.

DE ALMEIDA, C.A.; NETO, L.V.; COSTA, S.M.; BUESCU, A.; VAISMAN, M. Hipertireoidismo por doença de Graves durante a gestação. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetricia**, v. 27, n.5, p.263-7, 2005.

DE LIMA, L.F.; BARBOSA, J.R.F.; NAVARRO, A.M. Excess ioduria in infants and its relation to the iodine in maternal milk. **Journal of Trace Elements in Biol. and Med.**, v. 27, p. 221-225, 2013.

DELANGE, F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. **Public Health Nutr.**, v. 10, n. 12, p. 1571–1580, 2007.

DELANGE, F. The Disorders Induced by Iodine Deficiency. **Thyroid**, New York, v. 4, n. 1, p. 107-128, 1994.

DELANGE, F.; BENOIST, B.; BÜRGI, H. Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. **Bulletin of the World Health Organization**. Geneva, v. 80, n. 8, p.633-36, 2002.

DIETARY REFERENCE INTAKES. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. **Food and Nutrition Board**, Washington, DC: National Academy Press, p. 258-289, 2001.

DUARTE, G.C.; TOMIMORI, E.K.; BORIOLLI, R.A.; FERREIRA, J.E.; CATARINO, R.M.; CAMARGO, R.Y.A.; MEDEIROS NETO, G. Avaliação ultrassonográfica da tireoide e determinação da iodúria em escolares de diferentes regiões do estado de São Paulo. **Arquivos Brasileiros Endocrinologia & Metabolismo**, São Paulo, v. 48, n. 6, p. 842-848, 2004.

DUARTE, G.C.; TOMIMORI, E.K.; CAMARGO, R.Y.A.; RUBIO, I.G.S.; WAJNGARTEN, M.; RODRIGUES, A.G. The prevalence of thyroid dysfunction in elderly cardiologic patients with mild excessive iodine intake in the urban area of São Paulo. **Clinics**, v. 64, n. 2, p. 135-142, 2009.

DUNN, J.T. Iodine should be routinely added to complementary foods. **Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 133, n. 9, p. 3008S-10S, 2003.

DUNN, J.T.; CRUTCHFIELD, H.E.; GUTEKUNST, R.; DUNN, A.D. Two simple methods for mensuring iodine in urine. **Thyroid**, v. 3, p. 119-123, 1993.

ESTEVEES, R.Z. **Determinação da excreção de urinária de iodo em escolares brasileiros**. 1997. 77p. Tese (Doutorado) – Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1997.

FENZL, V.; FLEGAR-MESTRIC, Z.; PERKOV, S.; ANDRISIC, L.; TATZBER, F.; ZARKOVIC, N.; DUIC, Z. Trace elements and oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy. **Arch Gynecol Obstet.**, v. 287, n. 1, p. 19–24, 2013.

FORDYCE, F.M.; JOHNSON, C.C.; NAVARATNA, U.R.B.; APPLETON, J.D.; DISSANAYAAKE, C.B. Selenium and iodine in soil, rice and drinking water in relation to endemic goitre in Sri Lanka. **The Science of the Total Envorinment.**, v. 263, p. 127-141, 2000.

GÄRTNER, R. Thyroid diseases in pregnancy. **Curr Opin Obstet Gynecol.**, v. 21, p. 501-507, 2009.

GLINOER, D. Iodine nutrition requirements during pregnancy. **Thyroid**, v. 16, p. 947-8, 2006.

GLINOER, D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. **Public Health Nutr.**, v. 10, p. 1542-1546, 2007.

GLINOER, D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. **Endocr Rev.**, v. 8, p. 404-33, 1997.

GNAT, D.; DUNN, A.D.; CHAKER, S.; DELANGE, F.; VERTONGEN, F.; DUNN, J.T. Fast colorimetric method for measuring urinary iodine. **Clin Chem.**, v. 49, n. 1, p. 186–188, 2003.

GRUN, J.P.; MEURIS, S.; DE NAYER, P.; GLINOER, D. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 46, p. 719-725, 1997.

GUYTON, A.C.; HALL. J.E. Hormônios metabólicos da tireoide In: \_\_\_\_\_ . **Fundamentos de Fisiologia**. 12. ed. São Paulo: Elsevier Ltda, 2012. cap. 76.

HENRIQUES, G.S.; COZZOLINO, S.M.F. Iodo. In: COZZOLINO, S.M.F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. Barueri, SP: Manole, 2005. p. 579-599.

HURREL, R.F. Bioavailability of iodine. **Eur J Clin Nutr.**, v. 51, p. 9-12, 1997.

INSTITUTE OF MEDICINE (US) AND NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) 1. **Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines**. RASMUSSEN, K.M.; YAKTINE, A.L. (editors). Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academies Press, 2009.

JOANTA, A.E.; FILIP, A.; CLICHICI, S.; ANDREI, S.; DAICOVICIU, D. Iodide excess exerts oxidative stress in some target tissues of the thyroid hormones. **Acta Physiol Hung**, v. 93, n. 4, p. 347-59, 2006.

KALUSKI, D.N.; TULCHINSKY, T.H.; HAVIV, A.; AVERBUCH, Y.; RACHMIEL, S.; BERRY, E.M.; LEVENTHAL, A. Addition of essential micronutrients to foods-implication for public health policy in Israel. **The Israel Medical Association Journal**, Jerusalém, v. 5, n. 4, p. 277-280, 2003.

KNOBEL, M.; MEDEIROS NETO, G.M. Moléstias associadas à carência crônica de iodo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 53-61, 2004.

KOUTRAS, D.A. Iodine: distribution, availability, and effects of deficiency on the thyroid. In: DUNN, J.T. **Towards the eradication of endemic goiter, cretinism, and iodine deficiency**. Washington: Pan American Health Organization, 1986. p.15-27.

LAMBERG, B.A. Iodine deficiency disorders and endemic goitre. **European Journal Clinical Nutrition**, London, v. 47, n. 1, p. 1-8, 1993.

LATHAM, M.C.; ASH, D.; NDOSSI, G.; MEHANSHO, H.; TATALA, S. Micronutrient dietary supplements - a new fourth approach. **Archivos Latinoamericanos Nutrición**, Caracas, v. 51, p. 37S-41S, 2001.

LAZARUS, J.H. Thyroid and Pregnancy. **Int J Endocrinol Metab.**, v. 4, p. 149-152, 2005.

LEUNG, AM. Thyroid function in pregnancy. **Journal of trace elements in Medicine and Biology**, v. 26, p. 137-140, 2012.

LEUNG, AM.; BRAVERMAN, L.E.; PEARCE, EN. History of US Iodine fortification and supplementation. **Nutrients**, v. 4, p. 1740-1746, 2012.

LEUNG, AM.; BRAVERMAN, LE. Iodine-induced Thyroid dysfunction. **Current opinion Review**. v. 19, n. 5, 2012. Disponível em: <<http://www.co-endocrinology.com>>. Acesso em: 15/11/2014.

LEVANDER, O.A.; WHANGER, P.D. Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for selenium and iodine dietary recommendations. **J. Nutr.**, v. 126, p. 234-242, 1996.

LOFTI, M.; MANNAR M.G.V.; MERX, R.J.H.M.; HEUVEL, P.N.V. **Micronutrient fortification of food**: current practices, research, and opportunities. Ontario: International Development Research Centre/International Agriculture Centre, 1996. 107p.

LOPES, M.S.; CASTRO, J.J.; MARCELINO, M.; OLIVEIRA, M.J.; CARRILHO, F.; LIMBERT, E. Thyroid: What a Clinic Should Know. **Acta Med Port.**, v. 3 n. 25, p. 174-178, 2012.

LUIZ, J.O.; ANDRADE, L.J.O.; CRUZ, T.; DALTRO, C.; FRANÇA, C.S.; NASCIMENTO, A.O. Detecção do Hipotireoidismo Subclínico em Gestantes Com Diferentes Idades Gestacionais. **Arquivos Brasileiros Endocrinologia & Metabolismo**, v. 49, n. 6, p. 923-929, 2005.

MAIER, J.; VAN STEEG, H.; OOSTROM, C.V.; PASCHKE, R.; WEISS, R.E.; KROHN, K. Iodine deficiency activates antioxidant genes and causes DNA damage in the thyroid gland of rats and mice. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1773, p. 990–999, 2007.

MEDEIROS-NETO, G. Iodine nutrition in Brazil: where do we stand? **Arquivo Brasileiro Endocrinologia & Metabolismo**, v. 53, n. 4, p. 470-474, 2009.

MOHANTY, S.; SAHU, P.K.; MANDAL, M.K.; MOHAPATRA, P.C.; PANDA, A. Evaluation of oxidative stress in pregnancy induced hypertension. **Indian J Clin Biochem.**, v. 21, n. 1, p. 101–105, 2006.

MORREALE DE ESCOBAR, G.; OBREGON, M.J.; ESCOBAR DEL REY, F. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. **Public Health Nutr.**, v. 18, p. 404-433, 2007.

NAVARRO, A.M. **Ingestão e excreção urinária de iodo em pacientes com Síndrome de Má absorção Grave**. 98f. 2000. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2000.

NOVELLI, E.L.B. Radicais livres e estresse oxidativo. In: **Nutrição e vida saudável, estresse oxidativo e metabolismo energético**. Ribeirão Preto: Tecmed, 2005, cap. 6, p. 93-115.

ORITO, Y.; OKU, H.; KUBOTA, S.; AMINO, N.; SHIMOGAKI, K.; HATA, M.; MANKI, K.; TANAKA, Y.; SUGINO, S.; UETA, M.; KAWAKITA, K.; NUNOTANI, T.; TATSUMI, N.; ICHIHARA, K.; MIYAUCHI, A.; MIYAKE, M. Thyroid function in early pregnancy in Japanese healthy women: Relation to urinary iodine excretion, emesis and fetal and child development. **Journal of Clinical Endocrinology Metabolic.**, v. 95, n. 5, p. 1683-1688, 2009.

PAPANASTASIOU, L.; VATALAS, I.A.; KOUTRA, D.A.; MASTORAKOS, G. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. **Thyroid**, v. 7, p. 729-39, 2007.

PAVAN, R.; JESUS, AMX.; MACIEL, LMZ. A Amiodarona e a Tireoide. **Arquivos Brasileiros Endocrinologia & Metabolismo**, v. 48, n. 1, p. 176-182, 2004.

PEARCE, E.M.; ANDERSSON, M.; ZIMMERMANN, M.B. Global Iodine Nutrition: Where Do We Stand in 2013? **Thyroid**, v. 23, n. 5, p. 523-528, 2013.

PEARCE, E.N.; GERBER, A.R.; GOOTNICK, D.B.; KHAN, L.K.; LI, R.; PINO, S.; BRAVERMAN, L.E. Effects of chronic iodine excess in a cohort of long-term American workers in West Africa. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v. 87, n. 12, p. 5499-5502, 2002.

RASMUSSEN, L.B.; OVESEN, L.; BULOW, I.; JORGENSEN, T.; KNUDSEN, N.; LAURBERG, P.; PERTILD, H. Dietary iodine intake and urinary iodine excretion in a



Danish population: effect of geography, supplements and food choice. **British Journal of Nutrition**, London, v. 87, p. 61-69, 2002.

RASMUSSEN, L.B.; OVESEN, L.; CHRISTIANSEN, E. Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. **European Journal Clinical Nutrition**, v. 53, p. 401-407, 1999.

REBAGLIATO, M.; MURCIA, M.; ESPADA, M.; ALVAREZ-PEDREROL, B.F.; VIOQUE, J.; BASTERRECHEA, M.; BLARDUNI, E.; RAMON, R.; GUXENS, M.; FORADADA, C.M.; BALLESTER, F.; IBARLUEZA, J.; SUNYER, J. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. **Epidemiology**, v. 21, n. 1, p. 62-69, 2010.

SANDELL, E.B.; KOLTHOFF, I.M. Micro determination of iodine by a catalytic method. **Mikrochimica Acta**, Wien, v. 1, p. 9-25, 1937.

SEDLAK, J.; LINDSAY, R.H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. **Analytical biochemistry**, v.25, n.1, p.192-205, 1968.

SEMBA, R.D.; DELANGE, F. Iodine in human milk: perspectives for infant health. **Nut Rev.**, v. 59, p. 269-278, 2001.

SMALLRIDGE, R.C.; LADENSON, P.W. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 6, p. 2349-2353, 2001.

STANBURY, J.B.; ERMANS, A.E.; BOURDOUX, P.; TODD, C.; OKEN, E.; TONGLET, R.; VIDOR, G.; BRAVERMAN, L.E.; MEDEIROS NETO, G. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. **Thyroid**, New York, v. 8, n. 1, p. 83-100, 1998.

STRICKER ECHENARD, M.; EBERHART, R.; CHEVAILLER, M.C.; PEREZ, V.; QUINN F.A.; STRICKER, R. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. **Eur J Endocrinol.**, v. 157, p. 509-14, 2007.

VALKO, M.; LEIBFRITZ, D.; MONCOL, J.; CRONIN, M.T.D.; MAZUR, M.; TELSER, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, p. 44-84, 2007.

VANNUCCHI, H.; MOREIRA, E.A.M.; CUNHA, D.F.; JUNQUEIRA-FRANCO, M.V.M.; BERNARDES, M.M.; JORDÃO, A.J. Papel dos nutrientes na peroxidação lipídica e no sistema de defesa antioxidante. **Simpósio Nutrição Clínica** Cap. III, Medicina, Ribeirão Preto, Jan/ Mar., v. 31, p. 31-44, 1998.

VIDAL, Z.E.O.; RUFINO, S.C.; TLAXCALTECO, E.H.; TREJO, C.H.; CAMPOS, R.M.; MEZA, M.N.; RODRIGUEZ, R.C.; ARROYO-HELGUERA, O. Oxidative stress increased in pregnant women with iodine deficiency. **Biology Trace Element Research.**, v. 157, p. 211-217, 2014.

VIEIRA, J.G.H.; KANASHIRO, I.; TACHIBANA, T.; GHIRINGHELLO, M.T.; HAUACHE O.M.; MACIEL, R.M.B. Definição de valores normais de tiroxina livre durante a gravidez. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 48, p. 305-309, 2004.

VITALE, M.; DI MATOLA, T.; D'ASCOLI, F.; SALZANO, S.; BOGAZZI, F.; FENZI, G.; MARTINO, E.; ROSSI, G. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a independent mechanism involving oxidative stress. **Endocrinology**, v. 141, n. 2, p. 598-605, 2000.

WHO/UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND/INTERNATIONAL COUNCIL FOR THE CONTROL OF IODINE DEFICIENCY DISORDERS. **Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers**. 3<sup>rd</sup> ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2007.

WU, Y.X.; LI, L.J.; CHEN, G.Y.; ZHAO, W.D.; QIU, M.C. Effects of supplementation of different kinds of iodine on the antioxidative ability of retina in iodine deficient rats. **Zhonghua Yan Ke Za Zhi.**, v. 39, n. 8, p. 495–498, 2003.

YARRINGTON, C.; PEARCE, E. Iodine and Pregnancy. **Journal of Thyroid Research**, v. 2011, p. 1-8, 2011.

ZIMMERMANN, B.M. Iodine deficiency. **Endocrine Reviews**, v. 30, n. 4, p. 376 -408, 2009.

ZIMMERMANN, B.M. Methods to assess iron and iodine status. **British Journal of Nutrition**, v. 99, Suppl. 3, S2–S9, 2008.

ZIMMERMANN, B.M. The Effects of Iodine Deficiency in Pregnancy and Infancy. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 26, p. 108–117, 2012.

ZIMMERMANN, B.M. The role of iodine in human growth and development. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 22, p. 645-652, 2011.

ZIMMERMANN, B.M.; ANDERSON, M. Update on iodine status worldwide. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity**, v. 19, p. 382-387, 2012.

# CAPÍTULO II

## **AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA, IODÚRIA E ESTRESSE OXIDATIVO EM GESTANTES**

**Autores:** Luciana Abrão de Oliveira Restini<sup>1</sup>, Renata Dessordi<sup>1</sup>, Sabrina Maria Saueia Ferreira<sup>2</sup>, Patrícia Künzle Ribeiro Magalhães<sup>2</sup>, Léa Maria Zanini Maciel<sup>2</sup>, Telma Maria Braga Costa<sup>3</sup>, Alceu Afonso Jordão Júnior<sup>2</sup>, Anderson Marliere Navarro<sup>2</sup>.

**Afiliação:**

<sup>1</sup>Departamento de Alimentos e Nutrição, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP.

<sup>2</sup>Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – FMRP/USP.

<sup>3</sup>Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP.

**Autor Correspondente:** Luciana Abrão de Oliveira Restini. Endereço: Avenida Bandeirantes, 3900. Monte Alegre, 14049-900. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Telefone-fax: (55) (16) 3602 2466. E-mail: luciana.abrãonutri@gmail.com

## RESUMO

A ingestão adequada de iodo durante a gestação é essencial para a síntese dos hormônios tireoidianos, que são importantes para as funções fisiológicas da mãe e para uma adequada maturação do sistema nervoso central do feto. Os efeitos da deficiência e/ou excesso de iodo são evidentes em todas as idades e se manifestam desde a fase fetal. O presente estudo teve como objetivo avaliar os níveis de excreção urinária de iodo, função tireoidiana, antioxidantes e marcadores do estresse oxidativo em gestantes. Participaram do estudo 191 mulheres gestantes e 62 mulheres não gestantes que foram avaliadas segundo o estado nutricional e foram realizadas análises de iodo na urina, marcadores de estresse oxidativo e função tireoidiana. A partir das análises realizadas foi observada insuficiência de iodo em 81 gestantes. Não houve alteração nas concentrações de Tireoglobulina para 89% das gestantes. Os valores de anticorpos antitireoperoxidase foram superiores para o grupo controle em comparação com o grupo gestante (64,5% e 12,6%, respectivamente). Para os anticorpos antitireoglobulina, o grupo controle também apresentou valores maiores (11,6%). Não houve alteração significativa nos anticorpos quanto à sua classificação em relação aos valores de Tireoglobulina e iodúria. A avaliação do estresse oxidativo revelou níveis de AOPP - produtos avançados de oxidação protéica foram superiores para as gestantes e maiores níveis dos antioxidantes CAT que avalia a capacidade antioxidante total e SOD – superóxido dismutase. A classificação de iodúria com relação aos marcadores de estresse oxidativo revelou menores níveis de  $\alpha$ -tocoferol para as gestantes com insuficiência de iodo. Sendo assim, os resultados sugerem que a insuficiência de iodo não foi capaz de induzir alterações nos níveis de TSH e anticorpos e que mulheres grávidas com excreção urinária de iodo adequada apresentaram melhor perfil do antioxidante  $\alpha$ -tocoferol, indicando que o iodo pode desempenhar um papel significativo na capacidade antioxidante durante a gestação.

**Palavras - chave:** Iodo. Função Tireoidiana. Gestação. Estresse Oxidativo.

## 1. INTRODUÇÃO

A ingestão adequada de iodo durante a gravidez é uma prioridade, devido ao seu impacto para o feto durante sua formação na gestação e também no pós-parto. Segundo estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 1,9 bilhões de pessoas vivem sob risco de desenvolver os distúrbios por deficiência de iodo (DDI). Trata-se atualmente de um problema de saúde pública de escala global, caracterizado por altas proporções de grupos populacionais com baixo consumo de iodo [1]. As recomendações do Conselho Internacional de Controle de Distúrbios por Deficiência de Iodo (ICCIDD) e da OMS definem a excreção urinária de iodo a 100 µg/L como normal, e uma necessidade de ingestão de 150 µg de iodo diariamente para indivíduos adultos não gestantes. Para grávidas e lactantes o recomendado é de uma ingestão diária de 220 µg e 290 µg, respectivamente [2,3].

O iodo é considerado um micronutriente fundamental para a formação dos hormônios da tireóide. O iodeto proveniente da dieta é oxidado e convertido em iodo elementar através da ação da enzima iodinase peroxidase que produz os precursores dos hormônios que são a moniodotirosina e diiodotirosina, a união de duas diiodotirosina formam a Tiroxina- T4, e a união de uma diiodotirosina e moniodotirosina formam o Triiodotironina -T3, hormônios fundamentais para regulação e liberação da Tireoglobulina- TSH [4,5,6]. A glândula tireoide normal não demonstra qualquer dificuldade em responder a esse processo de formação dos hormônios. Entretanto, isso não ocorre quando a capacidade funcional da glândula estiver comprometida por doença tireoidiana ou quando a gravidez ocorrer em mulheres saudáveis, mas que residam em áreas deficientes em iodo [7].

Citado como fundamental na formação dos hormônios tireoidianos, o iodo tem sido relatado por atuar diretamente ou indiretamente como um antioxidante pelo fato de participar na síntese de enzimas antioxidantes. Assim, a adequação da ingestão e, portanto, sua disponibilização para realização de suas funções no organismo é de extrema importância para os indivíduos, em especial para o desenvolvimento adequado do feto e para o equilíbrio do estado antioxidante durante a gestação [8]. O metabolismo oxidativo é aumentado durante a gravidez devido à alta demanda de oxigênio da mãe e do feto, bem como a sobrecarga metabólica e hormonal, impondo uma maior necessidade de componentes antioxidantes dietéticos ou não, enzimáticos ou não [9,10,11]. Gestantes com uma deficiência ou inadequação na ingestão de iodo promovem um aumento ainda maior na formação de radicais livres devido ao processo da gestação por si só e pela diminuição da ação desse micronutriente [8].

Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar os níveis de excreção urinária de iodo, função tireoidiana e biomarcadores do estresse oxidativo em gestantes.

## **2. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **2.1 Grupos de Estudo**

Trata-se de um estudo descritivo transversal, realizado no Departamento de Clínica Médica em conjunto com o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (FMRP-USP).

O trabalho foi realizado com um grupo de mulheres gestantes voluntárias (n=191) e um grupo controle de mulheres não gestantes (n=63) com média de idade pareada à média de idade das gestantes. Foram incluídas no estudo apenas as gestantes com idade superior a 18 anos e tempo gestacional de até 14 semanas (primeiro trimestre). Para o grupo controle foram incluídas mulheres com idade superior a 18 anos e na faixa de reprodução de 18 a 35 anos. Pacientes com diagnóstico prévio de hipotireoidismo foram excluídas do estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (parecer 7477 de 10/11/2008). Os indivíduos que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, que foi baseado na Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 196/96 [12].

### **2.2 Avaliação do Estado Nutricional**

Para realizar a antropometria do grupo de gestante, foi confirmada a idade gestacional no cartão do pré-natal, obtida por meio da data da última menstruação (DUM) e/ou dados de ultrassonografia. Para a classificação do estado nutricional das gestantes utilizou-se o proposto pelo IOM (Institute of Medicine, 2009), e para o grupo controle foi considerado como referência o proposto pela Organização Mundial da Saúde [13].

### **2.3 Determinação da Concentração de Iodo Urinário**

Foi realizada por meio de um espectrômetro de massas com plasma indutivamente acoplado, equipado com uma cela de reação (DRC-ICP-M ELAN DR II, PERKIN ELMER Sciex, Norwalk, CT, EUA), operando com argônio de alta pureza (99,999%, Praxair, Brasil).

Cada amostra de urina foi colocada em tubos Falcon® de polipropileno 15 mL (Becton Dickison), para um volume final de 10 mL (diluição de 25 vezes) com uma solução contendo TMAH 1% contendo telúrio 10 µg/L como padrão interno. Os padrões de calibração analíticos foram preparados em uma concentração variando entre 0 e 100 µg/L, no mesmo diluente. A curva foi feita por ajuste de matriz, a qual continha os padrões de calibração.

Após a preparação das amostras, as mesmas foram injetadas diretamente no equipamento e os resultados expressos em µg/L. O controle de qualidade para as análises foi assegurado por meio da análise do material de referência 2670a Low. Estas análises foram realizadas no Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo.

Para a classificação da concentração de iodo na urina foi considerado como referência o padrão proposto pela WHO [2], para mulheres não grávidas: <100 µg/ml, insuficiência; de 100-199 µg/ml, adequação, e >200 µg/ml, excesso. Para gestantes foi considerado: <150 µg/ml, insuficiência; de 150-249 µg/ml, adequação, e >250 µg/ml, excesso.

## 2.4 Determinação da Função Tireoidiana

Essas dosagens foram realizadas no laboratório de Tireoide/Triagem Neonatal do HCFMRP-USP, por método de quimioluminescência (IMMULITE® 2000, DPC) em um único ensaio. Foram utilizados os seguintes valores de referência: Gestantes - TSH: 0,4 – 4,0 UI/ml; Foi considerada a presença de anticorpos em resultados com titulação superior a 35 UI/ml para anticorpos anti-TPO e 40 UI/ml para anticorpos anti-TG. Não gestante - TSH: 0,4 – 4,0 UI/ml; Foi considerada a presença de anticorpos em resultados com titulação superior a 35 UI/ml para anticorpos anti-TPO e 40 UI/ml para anticorpos anti-TG.

## 2.5 Malonaldeído

Esta análise foi feita de acordo com o método proposto por Gerard-Monnier e cols. [14]. Para a dosagem de MDA no soro foram utilizados 200 µl de amostra. A estes foram adicionados 650 µl de solução de 10 mM de 1-metil-fenilindol em acetonitrila e metanol (2:1, v/v) e 150 µl de HCL puro (37%). Logo após, os *ependorfs* foram agitados em vortex e incubados em banho-maria a 45°C por 40 minutos. Após o banho, houve resfriamento das amostras em gelo e em seguida os *ependorfs* foram centrifugados a 4000rpm por dez minutos. Do sobrenadante foi feita a leitura de absorbância com comprimento de onda de 586



nm. A concentração de MDA foi calculada comparando-a a uma curva de 1,1,3,3-tetrametoxipropano (TMP) hidrolisado.

## **2.6 Produtos Avançados de Oxidação Proteica (AOPP)**

As concentrações de produtos avançados de oxidação protéica (AOPP) foram determinadas utilizando-se o método descrito por Witko-Sarsat e cols. [15]. Utilizou-se 40  $\mu$ L de plasma diluídos em 160  $\mu$ L PBS. Em seguida, 20  $\mu$ L de ácido acético foram adicionados em cada poço. A absorbância da reação da mistura foi imediatamente lida em 340 nm. Concentrações de AOPP foram calculadas utilizando-se uma curva padrão de cloramina-T e expressas em  $\mu$ mol/L.

## **2.7 Glutathiona Reduzida (GSH)**

Para a dosagem de GSH no soro foi utilizado o método proposto por Costa e cols. [16].

Foram utilizados 25  $\mu$ L de amostra. A estes foi adicionado 1ml de Tris-EDTA (0,25mol/L Tris base, 0,20mol/L EDTA, pH 8.2), sendo que para o preparo de um litro: 30,285g tris e 74,448g EDTA. Realizou-se a primeira leitura (A1). Foram adicionados 25  $\mu$ L de DTNB (10mmol/L em metanol absoluto). Posteriormente este composto foi agitado e, após 15 minutos, à temperatura ambiente, foi realizada a segunda leitura (A2). A concentração dos grupos sulfidríla foi calculada utilizando-se uma curva padrão de Glutathiona reduzida.

## **2.8 Poder Antioxidante de Redução do Ferro (FRAP)**

O ensaio FRAP foi desenvolvido por Benzi e Strain [17]. Foram pipetados, em microplaca de 96 poços, 10  $\mu$ L de soro e 300  $\mu$ L de solução FRAP (tampão acetato 0,3 M, pH 3.6; solução TPTZ 10 mM em HCl 40 mM, e Solução de FeCl<sub>3</sub> 20 mM). A placa foi incubada em espectrofotômetro a 37° C por quatro minutos e a leitura foi realizada a 593 nm. A concentração das amostras foi dada a partir de uma curva de sulfato ferroso.

## **2.9 Capacidade Antioxidante Total (CAT)**

Para a quantificação da CAT foi utilizado o método descrito por Erel [18]. Foram acrescentados 200  $\mu\text{L}$  de reagente 1 (tampão acetato 0,4mol/L, pH 5.8) a 5 $\mu\text{L}$  de soro e foi realizada a primeira leitura (A1) a 660 nm. Em seguida foram adicionados 20  $\mu\text{L}$  de reagente 2 (ABTS em tampão acetato 30 mM, pH 3.6). Após cinco minutos foi realizada a segunda leitura (A2) a 660 nm. As absorbâncias foram comparadas a uma curva padrão de Trolox e os resultados em mmol trolox equivalente/L.

## 2.10 Superóxido Dismutase (SOD)

Este marcador foi determinado pelo método indireto NBT (*Nitroblue Tetrazolium* com o kit 19160 SOD<sup>®</sup> (Sigma-Aldrich Chemie GmbH<sup>®</sup>).

Foram adicionados nas placas 20  $\mu\text{L}$  da amostra, 20  $\mu\text{L}$  de ddH<sub>2</sub>O (água bi-destilada) e 200  $\mu\text{L}$  de solução de trabalho WST. Foram adicionados 20  $\mu\text{L}$  de tampão de diluição a cada amostra e no branco. Posteriormente, 20  $\mu\text{L}$  de solução de trabalho de enzimas foram adicionados a cada amostra e no branco e, em seguida, misturou-se bem. A placa foi incubada a 37 ° C durante 20 min. Foi realizada a leitura em absorvância a 450 nm, utilizando-se um leitor de microplacas. A atividade da SOD (taxa de inibição%) foi calculada utilizando-se a seguinte equação: Atividade da SOD (taxa de inibição%) =  $\{[(\text{Ablank 1} - \text{Ablank 3}) - \text{Asample} - \text{Ablank 2}]/(\text{Ablank 1} - \text{Ablank 3})\} \times 100$ .

## 2.11 Análise de Vitamina E

Este método de análise foi desenvolvido e padronizado no Laboratório de Bromatologia do Curso de Nutrição e Metabolismo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, adaptado de Arnaud. [19]

Foram dosados perfis de vitamina E sanguínea por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Para isso houve o preparo da amostra que consistiu em pipetar 200  $\mu\text{L}$  de soro ou plasma em um tubo de ensaio; Adicionar 400  $\mu\text{L}$  de etanol e agitar bem; Adicionar 400  $\mu\text{L}$  de hexano; Agitar em vórtex por um min, fechar o tubo (com parafilme ou tampa adequada) e centrifugar a 3000 rpm/10 min; Retirar uma alíquota de 200  $\mu\text{L}$  da fase hexânica (superior) e passar para outro tubo; Secar a alíquota em fluxo de N<sub>2(g)</sub> e suspender em 200  $\mu\text{L}$  de fase móvel e, por fim, injetar 20  $\mu\text{L}$  no HPLC.

Foram utilizados cromatógrafo Shimadzu modelo LC-20AT; coluna tipo C-18 (250x4,6 mm-5 $\mu\text{m}$ ); detector UV-visível modelo SPD-20A; fase móvel composta por

acetonitrila:diclorometano:metanol 7:2:1; velocidade de fluxo de 1,0 ml/min e detecção em 292 nm para  $\alpha$ -tocoferol. As concentrações foram determinadas por meio do uso de padrão externo e os resultados foram expressos em  $\mu\text{mol/L}$  de soro/plasma.

## 2.12 Análise estatística

Inicialmente realizou-se uma análise exploratória dos dados, descrevendo-as por meio de tabelas de medidas descritivas. Foram calculadas as estatísticas medianas mínimas e máximas com intervalo de confiança (95%). Após a análise da distribuição dos dados foram realizados os testes estatísticos para testar a igualdade entre os grupos.

Para a comparação entre os grupos para as variáveis numéricas foi utilizado o teste t e adotado como nível de significância  $p < 0,05$ . Para as variáveis categóricas, o teste de qui-quadrado foi aplicado, apresentando os resultados em frequência na forma de porcentagem.

Para avaliar a relação da TSH com as variáveis numéricas do grupo experimental a hipótese de normalidade foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Quando a hipótese foi rejeitada, foi utilizado o teste estatístico não paramétrico Mann-Whitney, e quando não rejeitada, o teste t. Para as variáveis categóricas foram utilizados o teste de qui-quadrado, e o teste exato do qui-quadrado quando mais de 20% das caselas apresentaram valor esperado menor que 5.

Para avaliar a relação da iodúria com as variáveis numéricas do grupo experimental a hipótese de normalidade foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Quando a hipótese foi rejeitada, utilizou-se o teste estatístico não paramétrico de Kruskal Wallis, e quando não rejeitada utilizou-se o método de análise de variância (ANOVA).

## 3. RESULTADOS

A avaliação dos parâmetros antropométricos revelou que o índice de massa corporal (IMC) médio do grupo controle ( $21,99 \text{ kg/m}^2$ ) e do grupo de gestantes ( $25,2 \text{ kg/m}^2$ ) estava dentro dos parâmetros de normalidade estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde.

Os valores correspondentes à dosagem de hormônios e iodúria para ambos os grupos de estudo estão apresentados na Tabela 1. Não houve alteração nas concentrações de TSH para 89% das gestantes. Os valores de anti-TPO foram significativamente superiores para o grupo controle em comparação com o grupo gestante (64,5% e 12,6% respectivamente). Para o anti-TG, o grupo controle (11,3%) também apresentou valores significativamente maiores em

comparação com o grupo gestante (3,7%). Com relação à avaliação da iodúria, a maioria das gestantes (48,5%) enquadrou-se na classificação de insuficiência de iodo.

A Tabela 2 apresenta os valores correspondentes aos marcadores de estresse oxidativo. Observou-se que os valores de MDA foram significativamente superiores para o grupo controle em comparação com o grupo gestante. Com relação à avaliação AOPP, houve diferença significativa entre os dois grupos, sendo que o grupo gestante apresentou valores superiores aos do grupo controle. Para o perfil antioxidante, os valores de GSH,  $\alpha$ -tocoferol e FRAP foram significativamente superiores para o grupo controle. Os parâmetros CAT e % inibição SOD foram superiores para o grupo gestante ( $p < 0,05$ ).

A classificação dos valores de TSH para o grupo gestante em relação às variáveis idade, estatura e IMC não apresentou alterações significativas. Os valores de TSH em relação à anti-TPO, anti-TG e iodúria também não apresentaram valores significativamente diferentes (Tabela 3). Também não houve alterações significativas referentes à classificação dos valores de TSH em relação aos marcadores de estresse oxidativo (Tabela 4).

Ao se avaliar a classificação de iodúria com relação às variáveis idade, peso, estatura, IMC, TSH, anti-TPO e anti-TG no grupo gestante verificou-se que não houve alterações significativas (Tabelas 5). No entanto, verifica-se que, na Tabela 6, a classificação de iodúria com relação aos marcadores do estresse oxidativo apresentou alteração significativa para o parâmetro  $\alpha$ -tocoferol. As gestantes com insuficiência ( $n=81$ ) apresentaram menores valores de  $\alpha$ -tocoferol em comparação com aquelas que apresentaram níveis adequados e mais que adequados de iodo (Tabela 6).

#### **4. DISCUSSÃO**

O presente estudo investigou o comportamento dos níveis de excreção urinária de iodo e como o perfil de insuficiência pode afetar a função tireoidiana e os biomarcadores do estresse oxidativo em gestantes com até 14 semanas de gestação.

A avaliação dos parâmetros antropométricos torna-se uma ferramenta importante para complementar a classificação do estado nutricional de uma gestante. O índice de massa corporal do grupo controle e gestante estava dentro da normalidade segundo os critérios estabelecidos pela OMS (2000). A adequação do IMC auxilia na prevenção do aparecimento de complicações durante o período gestacional em associação com uma alimentação balanceada em macro e micro nutrientes.

Os resultados da dosagem de iodo no grupo gestante revelaram que, de 191 mulheres, 81 apresentaram insuficiência de iodo. Segundo dados da literatura, os níveis inadequados de iodo podem levar a prejuízos na produção do hormônio TSH, o que provoca o desenvolvimento do bócio [1]. Além disso, a ingestão nutricional adequada de iodo é primordial para o feto durante e após o período gestacional [8].

No entanto, a insuficiência de iodo encontrada nas gestantes não foi capaz de afetar os níveis de TSH, anti-TPO e anti-TG. Estudos revelam que a quantificação do anti-TPO junto com o anti-TG pode ser utilizada como instrumento diagnóstico de doenças autoimunes da tireoide. Mulheres com níveis elevados desses anticorpos podem apresentar risco aumentado para o desenvolvimento de tireoidite autoimune no puerpério [20]. Felipe e cols. [21], em um estudo com 127 gestantes, encontraram que 11,3% das gestantes apresentaram valores de anti-TPO negativos. Portanto, a não alteração desse parâmetro sugere que essas gestantes não necessitam de tratamento durante a gestação. Com relação aos níveis de TSH, seus valores podem se tornar anormais quando os níveis de hormônio tireoidiano permanecem no valor diagnóstico para hipotireoidismo subclínico e tireotoxicose subclínica [22].

Abordando os resultados referentes à classificação dos valores de TSH em relação ao anti-TPO e anti-TG, não foi observada nenhuma diferença comparando-se as gestantes com insuficiência com aquelas com níveis adequados de iodo. Esses dados indicam que o nível de insuficiência de iodo que essas pacientes apresentaram não foi capaz de induzir alterações no perfil de anticorpos. Para os níveis de iodúria o mesmo pode ser sugerido, por não haver diferenças significativas para o caso em questão. Em um estudo realizado por Rebagliato e cols. [23], que avaliou os níveis de ingestão de iodo em mulheres, concluiu-se que não há associação entre os níveis de iodo e as concentrações de TSH. O mesmo foi sugerido por outro estudo realizado por Soldin e cols. [24].

Ao avaliar o perfil do estresse oxidativo nos grupos controle e gestante, observou-se que, para o marcador oxidante MDA, o grupo controle apresentou valores superiores aos do grupo gestante. O oposto foi observado com relação ao AOPP, cujo valor foi superior no grupo gestante em comparação ao grupo controle. Estudos indicam que o metabolismo oxidativo aumenta durante a gestação devido ao aumento da demanda de oxigênio da mãe e do feto, induzindo, portanto, à produção de radicais livres [25].

A deficiência de iodo está associada com complicações na gestação e trata-se de um fator de risco para pré-eclampsia e estresse oxidativo [8]. Estudos apontam que os níveis ótimos de ingestão de iodo induzem melhora no perfil antioxidante [26]. O grupo gestante apresentou menores níveis de GSH, de  $\alpha$ -tocoferol e de FRAP em comparação com o grupo

controle. Em contrapartida, os níveis de CAT e SOD foram maiores para o grupo gestante em comparação com o grupo controle. No presente estudo, a insuficiência de iodo observada em 81 gestantes pode ter provocado piora no perfil antioxidante juntamente com o aumento da AOPP para este grupo. Além disso, estudos indicam que a iodação do ácido araquidônico leva à formação de iodo-lipídios, que agem como ligantes do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama, regulando a expressão do gene SOD [27,28]. A elevação de CAT e SOD no grupo gestante do presente estudo sugere que os níveis adequados de iodo são importantes para o equilíbrio do estresse oxidativo durante a gestação.

Os marcadores de estresse oxidativo em relação à classificação de TSH não apresentaram diferenças entre as gestantes com insuficiência e adequação de iodo. Para a iodúria, foi observado aumento na atividade do  $\alpha$ -tocoferol, um antioxidante com alta atividade biológica, para as mulheres em adequação de iodo. Estudos mostram que níveis adequados de iodo podem reduzir o *status* de estresse oxidativo em gestantes e ainda que o iodo pode ter uma ação indireta na regulação enzimática [8,29]. Esses dados indicam que uma dieta adequada em iodo pode ser um fator preventivo para as complicações gestacionais.

A partir dos resultados obtidos, conclui-se que a insuficiência de iodo não foi capaz de induzir alterações nos níveis de TSH e anticorpos. Por outro lado, as mulheres grávidas com excreção urinária de iodo adequada apresentaram melhor perfil do antioxidante  $\alpha$ -tocoferol, indicando que o iodo tem um papel significativo na capacidade antioxidante durante a gestação e que sua insuficiência pode ser prejudicial para a saúde da mãe e do feto.

**Lista de Abreviaturas e Siglas:**

OMS - Organização Mundial da Saúde; DDI - Distúrbios por Deficiência de Iodo; ICCIDD - Conselho Internacional de Controle de Distúrbios por Deficiência de Iodo; T4 - Tiroxina; T3 - Triiodotironina; TSH - Tireoglobulina; MDA - Malonoaldeído; AOPP - Produtos avançados de oxidação proteica; GSH - Glutathiona reduzida; FRAP - Poder antioxidante de redução de ferro; CAT - Capacidade antioxidante total; SOD - Superóxido dismutase; FMRP - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; USP - Universidade de São Paulo; DUM - Data da última menstruação

IOM - Institute of Medicine; WHO - World Health Organization; Anti-TPO - Anticorpo antitireoperoxidase; Anti-TG - Anticorpo antitireoglobulina; TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; TPM - Tetrametoxipropano.

**Financiamento:**

Este projeto foi financiado pela Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência – FAEPA do HCRP-FMRP e pela Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP.

## REFERÊNCIAS

- [1] ZIMMERMANN, B.M.; ANDERSON, M. Update on iodine status worldwide. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity**, v. 19, p. 382-387, 2012.
- [2] World Health Organization/United Nations Children's Fund/International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. **Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers**. 3 ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2007.
- [3] Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. **Food and Nutrition Board**. Washington, DC: National Academy Press, 2001. p. 258-289.
- [4] SEMBA, R.D.; DELANGE, F. Iodine in human milk: perspectives for infant health. **Nut Rev.**, v. 59, p. 269-278, 2001.
- [5] ZIMMERMANN, B.M. Iodine deficiency. **Endocrine Reviews**, v. 30, n. 4, p. 376 -408, 2009.
- [6] DE LIMA, L.F.; BARBOSA, J.R.F.; NAVARRO, A.M. Excess ioduria in infants and its relation to the iodine in maternal milk. **Journal of Trace Elements in Biol. and Med.**, v. 27, p. 221-225, 2013.
- [7] YARRINGTON, C.; PEARCE, E. Iodine and Pregnancy. **Journal of Thyroid Research**, v. 2011, p. 1-8, 2011.
- [8] VIDAL, Z.E.O.; RUFINO, S.C.; TLAXCALTECO, E.H.; TREJO, C.H.; CAMPOS, R.M.; MEZA, M.N.; RODRIGUEZ, R.C.; ARROYO-HELGUERA, O. Oxidative stress increased in pregnant women with iodine deficiency. **Biology Trace Element Research**. v. 157, p. 211-217, 2014.
- [9] VITALE, M.; DI MATOLA, T.; D'ASCOLI, F.; SALZANO, S.; BOGAZZI, F.; FENZI, G.; MARTINO, E.; ROSSI, G. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a independent mechanism involving oxidative stress. **Endocrinology**, v. 141, n. 2, p. 598-605, 2000.
- [10] MOHANTY, S.; SAHU, P.K.; MANDAL, M.K.; MOHAPATRA, P.C.; PANDA, A. Evaluation of oxidative stress in pregnancy induced hypertension. **Indian J Clin Biochem.**, v. 21, n. 1, p. 101-105, 2006.
- [11] ACEVES, C.; ANGUIANO, B.; DELGADO, G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. **Thyroid** , v. 23, n. 8, p. 938 -946, 2013.
- [12] BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conselho Nacional de Saúde Comissão Nacional de ética em Pesquisa. **Resolução nº 196/96 versão 2012**. Dispõe dos principais documentos internacionais sobre pesquisas que envolvem seres humanos Brasília: Ministério da Saúde, 2012.



- [13] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256.
- [14] GERARD-MONNIER, D.; ERDELMEIER, I.; REGNARD K.; MOZE-HENRY N.; YADAN J.C.; CHAUDIERE, J. Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation. **Chem Res Toxicol.**, v. 10, n. 11, 1176-1183, 1998.
- [15] WITKO-SARSAT, V.; FRIEDLANDER, M.; CAPELLÉRE-BLANDIN, C. *et al.* Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. **Kidney Int.**, v. 49, p. 1304-1313, 1996.
- [16] COSTA, C.M.; SANTOS, R.C.C.; LIMA, E.S. A simple automated procedure for thiol measurement in human serum samples. **Journal Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 42, n. 5, p. 345 - 350, 2006.
- [17] BENZIE, I.F.; STRAIN, J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: The FRAP assay. **Anal. Biochem.**, v. 1, n. 239, p. 70-76, 1996.
- [18] EREL, O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. **Clinical Biochemistry**, v. 37, p. 277-285, 2004.
- [19] ARNAUD, J., Simultaneous determination of retinol,  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene in serum by isocratic HPLC. **J. of Chromatogr.**, v. 572, p. 103-116, 1991.
- [20] DAVIES, T.F.; COBIN, R.H. Thyroid disease in pregnancy and the postpartum period. In: COHEN, W.R. (editor). **Cherry and Merkatz's complications of pregnancy**. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. cap. 22.
- [21] FELIPE C. L., MEDINA C.C., SIEIRO N. L., ALEXANDRU, B. VAISMAN M. Is an upper limit of 2.5 mUI/l for TSH appropriate for the first trimester of pregnancy among young TPO – women? **Gynecological Endocrinology**, v. 26, n. 1, p. 54-57, 2010.
- [22] MATTHEW; LADENSON. Tireoide. In: GOLDMAN, L. **Cecil Medicina**. 23 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 1665-1680.
- [23] REBAGLIATO, M.; MURCIA, M.; ESPADA, M.; ALVAREZ-PEDREROL, B.F.; VIOQUE, J.; BASTERRECHEA, M.; BLARDUNI, E.; RAMON, R.; GUXENS, M.; FORADADA, C.M.; BALLESTER, F.; IBARLUEZA, J.; SUNYER, J. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. **Epidemiology**, v. 21, n. 1, p. 62-69, 2010.
- [24] SOLDIN, O.P.; TRACTENBERG, R.E.; PEZZULLO, J.C. Do thyroxine and thyroid-stimulating hormone levels reflect urinary iodine concentrations? **Ther Drug Monit.**, n. 27, v. 2, p. 178-85, 2005.

- [25] MOHANTY, S.; NAYAK, N.; NANDA, N.N.; RAO, P. Serum lipids and malondialdehyde levels in primiparous patients with pregnancy induced hypertension. **Indian J Clin Biochem.**, v. 21, n. 1, p. 189–192, 2006.
- [26] WU, Y.X.; LI, L.J.; CHEN, G.Y.; ZHAO, W.D.; QIU, M.C. Effects of supplementation of different kinds of iodine on the antioxidative ability of retina in iodine deficient rats. **Zhonghua Yan Ke Za Zhi.**, n. 39, v. 8, p. 495–498, 2003.
- [27] NUNEZ-ANITA, R.E.; ARROYO-HELGUERA, O.; CAJERO-JUAREZ, M.; LOPEZ-BOJORQUEZ, L.; ACEVES, C. A complex between 6-iodolactone and the peroxisome proliferator-activated receptor type gamma may mediate the antineoplastic effect of iodine in mammary cancer. **Prostaglandins Other Lipid Mediat.**, n. 89, v. 1–2, p. 34–42, 2009.
- [28] YOO, H.Y.; CHANG, M.S.; RHO, H.M. Induction of the rat Cu/Zn superoxide dismutase gene through the peroxisome proliferator responsive element by arachidonic acid. **Gene**, v. 234, n. 1, p. 87–9, 1999.
- [29] GULABOGLU, M.; BOREKCI, B.; DELIBAS, I. Urine iodine levels in preeclamptic and normal pregnant women. **Biol Trace Elem Res.**, v. 136, n. 3, 249–257, 2010.

## TABELAS

**Tabela 1** - Valores de Hormônios e Iodúria em relação aos grupos controle (n=62) e gestante (n=191).

Variáveis	Controle (n=62)	Gestante (n=191)
<b>TSH</b>	<b>(n/%)</b>	<b>(n/%)</b>
Normal	(53/85,5)	(170/89,0)
Alterado	(9/14,5)	(21/11,0)
<b>Anti –TPO</b>	<b>(n/%)</b>	<b>(n/%)</b>
Sim	(40/64,5) <sup>a</sup>	(24/12,6) <sup>b</sup>
Não	(22/35,5)	(167/87,4)
<b>Anti – TG</b>	<b>(n/%)</b>	<b>(n/%)</b>
Sim	(7/11,3) <sup>a</sup>	(7/3,7) <sup>b</sup>
Não	(55/88,7)	(184/96,3)
<b>Iodúria</b>	<b>(n/%)</b>	<b>(n/%)</b>
Insuficiente	(10/33,3)	(81/48,5)
Adequado	(14/46,7)	(58/34,7)
Mais adequado	(6/20,0)	(28/16,8)

Nota: Teste do  $\chi^2$ . Letras diferentes p <0,05. Sim= Houve alteração segundo os valores de referência; Não= Não houve alteração segundo os valores de referência. TSH- Tireoglobulina; Anti-TPO= Anticorpos Antitireoperoxidase; Anti-TG= Anticorpos Antitireoglobulina. Iodúria <150 $\mu$ g/L= Insuficiente; 150-249 $\mu$ g/L = Adequado; >250 $\mu$ g/L= Mais que adequado.

**Tabela 2** - Marcadores de estresse oxidativo nos grupos controle (n=62) e gestante (n=191).

Biomarcadores	Controle (n=62)	Gestante (n=191)
<b>Oxidativos</b>		
MDA ( $\mu$ mol/L)	7,43 $\pm$ 2,69 <sup>a</sup>	6,34 $\pm$ 3,08 <sup>b</sup>
AOPP ( $\mu$ M/L)	68,00 $\pm$ 6,20 <sup>a</sup>	71,71 $\pm$ 12,89 <sup>b</sup>
<b>Antioxidantes</b>		
GSH (nmol/L)	922,56 $\pm$ 223,81 <sup>a</sup>	721,44 $\pm$ 121,81 <sup>b</sup>
$\alpha$ -tocoferol ( $\mu$ mol/L)	16,14 $\pm$ 8,61 <sup>a</sup>	8,12 $\pm$ 4,96 <sup>b</sup>
FRAP (mM)	0,36 $\pm$ 0,11 <sup>a</sup>	0,31 $\pm$ 0,09 <sup>b</sup>
CAT ( $\mu$ mol/L)	1,79 $\pm$ 0,21 <sup>a</sup>	1,93 $\pm$ 0,27 <sup>b</sup>
%Inibição SOD	60,83 $\pm$ 13,85 <sup>a</sup>	67,74 $\pm$ 9,51 <sup>b</sup>

Nota: Teste t. Os valores são expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Letras diferentes p <0,05. MDA= Malondialdeído; AOPP= Produtos avançados de oxidação protéica; GSH= Glutationa reduzida; FRAP= Poder antioxidante de redução do ferro CAT= Capacidade antioxidante total; SOD= Superóxido dismutase.

**Tabela 3** - Classificação dos valores de TSH em relação aos valores de Anti-TPO, Anti-TG e Iodúria no grupo gestante (n=191).

Variáveis	TSH	
	Normal	Alterado
<b>Anti –TPO</b>	<b>(n/%)</b>	<b>(n/%)</b>
Sim	(22/12,9)	(2/9,5)
Não	(148/87,1)	(19/90,5)
<b>Anti – TG</b>	<b>(n/%)</b>	<b>(n/%)</b>
Sim	(5/2,9)	(2/9,5)
Não	(165/97,1)	(19/90,5)
<b>Iodúria</b>	<b>(n/%)</b>	<b>(n/%)</b>
Insuficiente	(75/50,0)	(6/35,3)
Adequado	(51/34,0)	(7/41,2)
Mais adequado	(24/16,0)	(4/23,5)

Nota: Teste do  $\chi^2$ . Letras diferentes p <0,05. Sim= Houve alteração segundo os valores de referência; Não= Não houve alteração segundo os valores de referência. TSH- Tireoglobulina; Anti-TPO= Anticorpos Antitireoperoxidase; Anti-TG= Anticorpos Antitireoglobulina. Iodúria <150 $\mu$ /L= Insuficiente; 150-249 $\mu$ /L= Adequado; >250 $\mu$ /L= Mais que adequado.

**Tabela 4** - Marcadores de estresse oxidativo em relação à classificação dos valores de TSH normal e alterado no grupo gestante (n=191).

Biomarcadores	TSH	
	Normal (n=170)	Alterado (n=21)
<b>Oxidativos</b>		
MDA ( $\mu$ mol/L)	6,43 $\pm$ 3,14	5,64 $\pm$ 2,49
AOPP ( $\mu$ M/L)	71,74 $\pm$ 12,80	71,44 $\pm$ 13,94
<b>Antioxidantes</b>		
GSH (nmol/L)	721,33 $\pm$ 123,92	722,33 $\pm$ 105,79
$\alpha$ -tocoferol ( $\mu$ mol/L)	8,06 $\pm$ 5,03	8,49 $\pm$ 4,49
FRAP (mM)	0,32 $\pm$ 0,09	0,30 $\pm$ 0,11
CAT ( $\mu$ mol/L)	1,93 $\pm$ 0,26	1,94 $\pm$ 0,35
%Inibição SOD	67,83 $\pm$ 9,44	66,97 $\pm$ 10,33

Nota: Teste t. Os valores são expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Letras diferentes p <0,05. MDA= Malondialdeído; AOPP= Produtos avançados de oxidação protéica; FRAP= Poder antioxidante de redução do ferro; GSH= Glutaciona reduzida; CAT= Capacidade antioxidante total; SOD= Superóxido dismutase.

**Tabela 5** - Classificação da Iodúria em relação aos valores de TSH, Anti-TPO e Anti-TG no grupo gestante (n=191).

Variáveis	Iodúria		
	Insuficiente (n=81)	Adequado (n=58)	Acima do adequado (n=28)
<b>TSH</b>	<b>(n/%)</b>	<b>(n/%)</b>	<b>(n/%)</b>
Normal	(75/92,6)	(51/87,9)	(24/85,7)
Alterado	(6/7,4)	(7/12,1)	(4/14,3)
<b>Anti- TPO</b>	<b>(n/%)</b>	<b>(n/%)</b>	<b>(n/%)</b>
Sim	(11/13,6)	(4/6,9)	(4/14,3)
Não	(70/86,4)	(54/93,1)	(24/85,7)
<b>Anti – TG</b>	<b>(n/%)</b>	<b>(n/%)</b>	<b>(n/%)</b>
Sim	(3/3,7)	(3/5,2)	(0/0)
Não	(78/96,3)	(55/94,8)	(28/100)

Nota: Teste do  $\chi^2$ . Letras diferentes p <0,05. Sim= Houve alteração segundo os valores de referência; Não= Não houve alteração segundo os valores de referência. TSH- Tireoglobulina; Anti-TPO= Anticorpos Antitireoperoxidase; Anti-TG= Anticorpos Antitireoglobulina.

**Tabela 6** - Classificação da Iodúria em relação às variáveis dos Marcadores de Estresse Oxidativo no grupo gestante (n=191).

Biomarcadores	Insuficiente (n=81)	Adequado (n=58)	Acima do adequado (n=28)
<b>Oxidativos</b>			
MDA ( $\mu\text{mol/L}$ )	6,30 $\pm$ 3,25	6,42 $\pm$ 3,02	6,62 $\pm$ 2,70
AOPP ( $\mu\text{M/L}$ )	72,36 $\pm$ 13,76	71,81 $\pm$ 12,30	69,76 $\pm$ 11,94
<b>Antioxidantes</b>			
GSH (nmol/L)	732,37 $\pm$ 115,45	703,03 $\pm$ 129,39	710,63 $\pm$ 113,77
$\alpha$ -tocoferol ( $\mu\text{mol/L}$ )	6,76 $\pm$ 4,27 <sup>a</sup>	9,03 $\pm$ 4,20 <sup>b</sup>	7,71 $\pm$ 3,60 <sup>c</sup>
FRAP (mM)	0,32 $\pm$ 0,09	0,32 $\pm$ 0,09	0,30 $\pm$ 0,08
CAT ( $\mu\text{mol/L}$ )	1,91 $\pm$ 0,27	1,97 $\pm$ 0,29	1,85 $\pm$ 0,29
%Inibição SOD	67,25 $\pm$ 9,32	67,83 $\pm$ 9,21	65,82 $\pm$ 12,69

Nota: Análise da Variância (ANOVA). Os valores são expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Letras diferentes p <0,05. MDA= Malondialdeído; AOPP= Produtos avançados de oxidação protéica; FRAP= Poder antioxidante de redução do ferro; GSH= Glutathiona reduzida; CAT= Capacidade antioxidante total; SOD= Superóxido dismutase.