

ALINE CARARE CANDIDO

**ESTADO NUTRICIONAL DE IODO E FATORES ASSOCIADOS EM GESTANTES
BRASILEIRAS: ESTUDO MULTICÊNTRICO DE DEFICIÊNCIA DE IODO (EMDI-
BRASIL)**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

Orientadora: Sylvia do Carmo Castro Franceschini

Coorientadores: Anderson Marliere Navarro
Mariana de Souza Macedo
Sarah Aparecida Vieira Ribeiro

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2024**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da
Universidade Federal de Viçosa - Campus**

T

Candido, Aline Carare, 1994-
C217e Estado nutricional de iodo e fatores associados em gestantes
2024 brasileiras: estudo Multicêntrico de Deficiência de Iodo (EMDI-Brasil)
/ Aline Carare Candido. - Viçosa, MG, 2024.
1 tese eletrônica (138 f.): il. (algumas color.).
Inclui anexo.
Inclui apêndices.
Orientador: Sylvia do Carmo Castro Franceschini
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento
de Nutrição e Saúde, 2024.
Inclui bibliografia.
DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2024.137>
Modo de acesso: World Wide Web.

1. Nutrição da gestante; 2. Estado nutricional; 3. Iodo; 4. Saúde
materna ; I. Franceschini, Sylvia do Carmo Castro II. Universidade
Federal de Viçosa.. Departamento de Nutrição e Saúde. Doutorado em
Ciência da Nutrição III. Título

CDD 22. ed. 612.3

Bibliotecário(a) responsável: KELLEN DOS SANTOS SILVA BARBOSA CRB-
6/ES 548

ALINE CARARE CANDIDO

**ESTADO NUTRICIONAL DE IODO E FATORES ASSOCIADOS EM GESTANTES
BRASILEIRAS: ESTUDO MULTICÊNTRICO DE DEFICIÊNCIA DE IODO (EMDI-
BRASIL)**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 05 de março de 2024.

Assentimento:

Documento assinado digitalmente
gov.br ALINE CARARE CANDIDO
Data: 24/04/2024 11:14:16-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Aline Carare Candido
Autora

Documento assinado digitalmente
gov.br SYLVIA DO CARMO CASTRO FRANCESCHINI
Data: 24/04/2024 14:41:38-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Sylvia do Carmo Castro Franceschini
Orientadora

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por ter iluminado meu caminho, por ser minha forteza, meu âmparo e proteção! “Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem-sucedidos” (Provérbios 16:3). E assim, ele fez!

Aos meus pais Hélio e Alcione que nunca mediram esforços para a realização dos meus sonhos. São os meus maiores incentivadores. Obrigada pelo amor, carinho, apoio e por estarem sempre do meu lado! Amo vocês incondicionalmente!

Ao meu esposo Felipe, por trilhar esse caminho comigo. Sempre compreensivo, paciente, amoroso e companheiro. Nunca me deixou desistir! Obrigada por compartilhar a vida e os sonhos comigo, te amo!

À minha amiga Francilene, minha irmã de coração, companheira do mestrado e doutorado. Obrigada por todos esses anos de amizade e por me ajudar a superar minhas dificuldades! Foram muitos os desafios que enfrentamos, mas nós superamos cada um, juntas! Nossas histórias, sua alegria, determinação e amizade, vou levar para sempre no meu coração!

À minha querida professora Fabiana Oliveira, que desde a graduação acreditou em mim, me mostrou que eu era capaz e me guiou para o caminho da pós-graduação! Hoje é uma grande amiga, parceira de trabalhos e minha incentivadora! Obrigada por tudo, por todos os conselhos! Sua amizade é um presente de Deus!

À toda minha família e aos meus amigos, obrigada pelo amor e por serem meu amparo!

Aos meus amigos da pós-graduação, em especial, Luiza, Carina, Elizângela, Silvia Lopes, Dayane, Almeida e Anna Karoline, pela amizade, apoio e companheirismo.

À professora Silvia Priore, por todos os ensinamentos e apoio ao longo desse caminho. Obrigada pelo acolhimento e pelas reflexões que contribuíram para o meu amadurecimento.

À minha orientadora Sylvia Franceschini, pela parceria ao longo desses sete anos juntas, que me proporcionaram amadurecimento profissional e pessoal. Agradeço pela acolhida amorosa e pelos ensinamentos. Sempre humana, carinhosa e dona de um coração bondoso, que está sempre disposto a ajudar! Você é minha inspiração e meu exemplo de profissional!

À minha coorientadora Sarah Vieira, por toda ajuda, conselhos e paciência. Nunca haverá palavras suficientes para te agradecer! Obrigada por sempre me acalmar e ser meu apoio. Agradeço por todas as oportunidades, sua amizade vou levar sempre comigo.

Aos meus coorientadores, professor Anderson e professora Mariana, pelas contribuições para esse trabalho.

À equipe do Laboratório de Pesquisa Química e Análise de Alimentos do Departamento de Tecnologia de Alimentos da Universidade Federal de Viçosa, em especial à professora Edimar, pelas análises do conteúdo de iodo nas amostras de sal, temperos, água e alimentos.

À equipe do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo em Ribeirão Preto pelas análises das amostras de urina.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição pela oportunidade de realizar a pós-graduação. Agradeço a todos os professores, técnicos e funcionários que contribuíram com minha formação profissional e pessoal.

À Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento do EMDI-Brasil.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

A todos que me ajudaram chegar até aqui, com muito carinho, meu muito obrigada!

“Os sonhos são como uma bússola, indicando os caminhos que seguiremos e as metas que queremos alcançar. São eles que nos impulsionam, nos fortalecem e nos permitem crescer.”

Augusto Cury

RESUMO

CANDIDO, Aline Carare D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2024. **Estado nutricional de iodo e fatores associados em gestantes brasileiras: Estudo Multicêntrico de Deficiência de Iodo (EMDI-Brasil)**. Orientadora: Sylvia do Carmo Castro Franceschini. Coorientadores: Anderson Marliere Navarro, Mariana de Souza Macedo e Sarah Aparecida Vieira Ribeiro.

O iodo é essencial para a síntese de hormônios tireoidianos, em que a deficiência pode provocar na gestação aborto espontâneo e hipotireoidismo e o excesso, disfunções tireoidianas. O objetivo desse trabalho foi avaliar o estado nutricional de iodo e os fatores associados em gestantes brasileiras. Esse projeto faz parte do Estudo Multicêntrico de Deficiência de Iodo (EMDI-Brasil). As revisões sistemáticas foram elaboradas segundo o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) e registradas no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). O risco de viés foi avaliado pelas ferramentas do *Intituto Joanna Briggs*. As meta-análises foram realizadas no *software R* e *Statistical Software* (STATA). Nos artigos originais, foram avaliadas gestantes brasileiras maiores de 18 anos. Para a coleta das informações socioeconômicas, demográficas, ambientais e de saúde foi aplicado um questionário semiestruturado. Para caracterização do estado nutricional, foi determinada a Concentração de Iodo Urinário (CIU). A disponibilidade alimentar foi avaliada pelo teor de iodo em amostras de água, alimentos *in natura*, sal de consumo domiciliar e em temperos. Para estimativa do consumo, foi aplicado o recordatório de 24 horas. Na análise estatística, foi utilizado o teste *Shapiro-Wilk* para avaliar a normalidade das variáveis. Na análise descritiva, foram apresentadas as frequências absolutas e relativas e medidas de tendência central e de dispersão. Para verificar a associação entre as variáveis obstétricas e socioeconômicas com a CIU, foi utilizado o teste Qui-quadrado. E para avaliar os fatores associados ao estado nutricional de iodo, foi realizada a regressão logística multinomial hierarquizada. O nível de significância adotado foi de 5%. De acordo com as revisões sistemáticas, a prevalência, no mundo, de ingestão excessiva de iodo em 10.736 gestantes foi de 52%. As principais implicações para as gestantes foram hipotireoidismo e hipertireoidismo. Para o recém-nascido, macrossomia e disfunção tireoidiana. Com relação a suplementação, a ingestão de 200 µg/dia de iodo foi capaz de alterar a CIU durante a gravidez, por isso deve ser iniciada no período pré-concepcional. Nos artigos originais, foram avaliadas 2.376 gestantes, com CIU mediana de 186,6 µg/L. A prevalência de deficiência de iodo foi de 36,7%, acima da necessidade 28,7% e excesso 3,6%. A concentração mediana de iodo no sal ingerido foi de 26,6

mg/kg, nos temperos 1,1 mg/100g, na água 2,9 µg/L e nos alimentos *in natura* 19,4 µg/100g. A ingestão alimentar média de iodo foi de 160,2 µg. Além disso, observamos que houve maior chance de deficiência entre as gestantes não-brancas (OR = 1.83; IC95%:1.27 – 2.64) e menor chance entre as gestantes que não exerciam trabalho remunerado (OR = 0.71; IC95%:0.52 – 0.98). Por outro lado, gestantes que estavam no terceiro trimestre apresentaram menor chance de ter ingestão de iodo acima da necessidade (OR = 0.52; IC95%:0.31 – 0.88). Assim, os resultados desse estudo serão fundamentais para a construção de políticas públicas e para o direcionamento de estratégias efetivas para prevenção e controle dessas alterações que podem provocar consequências irreversíveis para a saúde materna-infantil.

Palavras-Chave: Gravidez. Iodo. Estado Nutricional. Saúde Materna. Brasil.

ABSTRACT

CANDIDO, Aline Carare D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2024. **Iodine nutritional status and associated factors in Brazilian pregnant women: Multicenter Iodine Deficiency Study (EMDI-Brazil)**. Adviser: Sylvia do Carmo Castro Franceschini. Co-advisers: Anderson Marliere Navarro, Mariana de Souza Macedo e Sarah Aparecida Vieira Ribeiro.

Iodine is essential for the synthesis of thyroid hormones and deficiency can cause miscarriage and hypothyroidism during pregnancy, while excess can cause thyroid dysfunction. The aim of this study was to assess iodine nutritional status and associated factors in Brazilian pregnant women. This project is part of the Multicenter Study of Iodine Deficiency (EMDI-Brazil). The systematic reviews were prepared according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) and registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). The risk of bias was assessed using the tools of the Joanna Briggs Institute. The meta-analyses were carried out using R and Statistical Software (STATA). The original articles assessed Brazilian pregnant women over the age of 18. A semi-structured questionnaire was used to collect socioeconomic, demographic, environmental and health information. To characterize nutritional status, Urinary Iodine Concentration (UIC) was determined. Food availability was assessed by the iodine content in samples of water, fresh food, household salt and seasonings. The 24-hour recall was used to estimate consumption. In the statistical analysis, the Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of the variables. In the descriptive analysis, absolute and relative frequencies and measures of central tendency and dispersion were presented. The Chi-square test was used to verify the association between obstetric and socioeconomic variables and UIC. Hierarchical multinomial logistic regression was used to assess the factors associated with iodine nutritional status. The significance level adopted was 5%. According to the systematic reviews, the worldwide prevalence of excessive iodine intake in 10,736 pregnant women was 52%. The main implications for pregnant women were hypothyroidism and hyperthyroidism. For the newborn, macrosomia and thyroid dysfunction. With regard to supplementation, the intake of 200 µg/day of iodine was able to alter the concentration of urinary iodine during pregnancy, so it should be started in the preconception period. In the original articles, 2,376 pregnant women were assessed, with a median UIC of 186.6 µg/L. The prevalence of iodine deficiency was 36.7%, above the requirement 28.7% and excess 3.6%. The median concentration of iodine in the salt ingested was 26.6 mg/kg, in seasonings 1.1 mg/100g, in water 2.9 µg/L and in fresh food 19.4 µg/100g.

The average iodine intake was 160.2 μg . In addition, we found that there was a higher chance of deficiency among non-white pregnant women (OR = 1.83; 95%CI: 1.27 - 2.64) and a lower chance among pregnant women who did not work (OR = 0.71; 95%CI: 0.52 - 0.98). On the other hand, pregnant women who were in their third trimester were less likely to have an iodine intake above their needs (OR = 0.52; 95%CI: 0.31 - 0.88). Thus, the results of this study will be fundamental for the construction of public policies and for targeting effective strategies for the prevention and control of these alterations, which can have irreversible consequences for maternal and child health.

Keywords: Pregnancy. Iodine. Nutritional Status. Maternal Health. Brazil.

SUMÁRIO

ESTRUTURA GERAL DO TRABALHO.....	11
CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	12
1.1 Introdução.....	12
1.2 Justificativa.....	14
CAPÍTULO 2: OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos Específicos	17
CAPÍTULO 3: MÉTODOS	18
3.1 Revisão Sistemática e Metanálise.....	18
3.2 Artigo Original.....	19
3.2.1 Delineamento e população do estudo.....	19
3.2.2 Aspectos éticos	20
3.2.3 Cálculo amostral	20
3.2.4 Critérios de inclusão e não inclusão	20
3.2.5 Coleta de dados.....	21
3.2.6 Análises laboratoriais.....	24
3.2.7 Variáveis do estudo.....	31
3.2.8 Análises estatísticas	32
3.2.9 Financiamento.....	33
CAPÍTULO 4: RESULTADOS	36
4.1. Artigos de Revisão Sistemática e Metanálise	36
4.1.1. Artigo 1: Prevalence of Excessive Iodine Intake in Pregnancy and its Health Consequences: Systematic Review and Meta-Analysis.....	36
4.1.2. Artigo 2: Effects of iodine supplementation on thyroid function parameter: systematic review and meta-analysis.	56

4.2 Artigos Originais.....	75
4.2.1 Artigo original 1: Iodine nutritional status of Brazilian pregnant women according to biochemical and dietary markers: EMDI-Brazil study.	75
4.2.2 Artigo Original 2: Fatores associados à deficiência e ao excesso de iodo na gestação: Estudo EMDI-Brasil.....	97
CAPÍTULO 5: CONSIDERAÇÕES FINAIS	119
APÊNDICES	120
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	120
APÊNDICE B - Questionário semiestruturado	122
ANEXO	135
ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética.....	135
ARTIGOS CIENTÍFICOS PUBLICADOS	136

ESTRUTURA GERAL DO TRABALHO

Esse documento está estruturado no formato de capítulos, apresentados da seguinte forma:

- Capítulo 1: Introdução e justificativa.
- Capítulo 2: Objetivos geral e específicos.
- Capítulo 3: Métodos, com detalhamento de todas as etapas, instrumentos e técnicas.
- Capítulo 4: Resultados apresentados em formato de artigos científicos, sendo dois artigos de revisão sistemática com metanálise e dois originais.
- Capítulo 5: Considerações finais.

As citações realizadas no corpo do texto estão listadas na sessão de referências bibliográficas, apresentadas ao final de cada capítulo.

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

1.1 Introdução

O iodo é um micronutriente responsável pela síntese de hormônios tireoidianos importantes para o crescimento e desenvolvimento neurocognitivo no período fetal (NAZARPOUR et al., 2020). O período gestacional é crítico em termos metabólicos, energéticos e nutricionais e, essas alterações resultam em um *déficit* plasmático de iodo, tornando a gestante susceptível à deficiência, que prejudica a maturação de várias estruturas essenciais para o feto, como o cérebro e o sistema nervoso (ZIMMERMANN; ANDERSSON, 2021).

Assim, para garantir que a população apresente uma ingestão adequada e para prevenir os Distúrbios por Deficiência de Iodo (DDI), foi implementada a iodação universal do sal, que representa uma intervenção de baixo custo, eficaz e sustentável à longo prazo (WHO, 2007; WHO, 2014; DOLD et al., 2018). No Brasil, desde 1956 (Decreto nº 39.814), a iodação do sal vigora para todo o território nacional (BRASIL, 1956).

Em dezembro de 1974 foi instituída a obrigatoriedade da iodação do sal destinado ao consumo humano (BRASIL, 1974). Atualmente a faixa de iodação considerada adequada é de 15 a 45 ppm (Resolução nº 23) (ANVISA, 2013; IBGE, 2011). E para monitorar o estado nutricional de iodo dos brasileiros, são avaliadas crianças em idade escolar, desconsiderando na avaliação grupos vulneráveis à deficiência, como o materno-infantil.

No mundo, entre 1942 e 2020, 123 países tornaram obrigatória a iodação do sal. Atualmente, em 124 países a iodação do sal é obrigatória e em 21 é voluntária (WHO, 2021). A legislação obrigatória é considerada a abordagem mais confiável para garantir a iodação do sal, mas a voluntária também pode ser eficaz, pois na maioria dos países com fortificação voluntária, o estado nutricional de iodo da sua população é adequado (GLOBAL FORTIFICATION DATA EXCHANGE, 2021).

O quantitativo de países com ingestão adequada de iodo dobrou nos últimos anos, de 67 em 2003 para 135 em 2021, assim mais de 600 milhões de pessoas passaram a ser classificadas com estado nutricional de iodo adequado, refletindo a implementação bem sucedida e eficaz da iodação do sal em todo o mundo (IODINE GLOBAL NETWORK, 2021).

Apesar desse progresso, a deficiência de iodo ainda acomete todos os grupos populacionais e permanece em diversas regiões do mundo, em especial nos países em

desenvolvimento, que são vulneráveis do ponto de vista político, econômico e social (WHO, 2021). Estima-se que cerca de 1,5 bilhões de indivíduos estejam em risco de deficiência de iodo em todo o mundo, entretanto, sua incidência é maior no grupo materno-infantil, podendo provocar anomalias congênitas, aborto, natimorto, mortalidade perinatal, função cognitiva prejudicada, atraso no desenvolvimento físico, redução da produtividade no trabalho, hipotireoidismo, bócio, hipertireoidismo, além de gerar prejuízos sociais e econômicos para os países (CANDIDO *et al.*, 2020; IODINE GLOBAL NETWORK, 2021).

Por outro lado, o excesso de iodo atualmente, está presente em 13 países (IODINE GLOBAL NETWORK, 2021). A ingestão excessiva de iodo pode resultar de dietas com elevada biodisponibilidade de iodo e/ou de águas subterrâneas com alta concentração do mineral, podendo provocar para a gestante, palpitações, hipertireoidismo, nódulos tireoidianos, parto prematuro e morte fetal, e para o neonato, macrossomia e hipotiroxinemia (KANG; HWANG; CHUNG, 2018; LIU *et al.*, 2020; ZIMMERMANN; ANDERSSON, 2021). Nesse sentido, tanto a deficiência quanto o excesso de iodo, causam prejuízos para a função tireoidiana, aumentando assim, o risco de morbimortalidade.

Portanto, identificar os fatores associados ao estado nutricional de iodo deficiente e excessivo na gestação é fundamental para a construção de políticas públicas e para o direcionamento de estratégias que sejam efetivas para prevenção e controle dessas alterações que podem provocar consequências irreversíveis para a saúde materna-infantil.

1.2 Justificativa

O Brasil atualmente é classificado com ingestão adequada de iodo (IODINE GLOBAL NETWORK, 2021). No entanto, esses dados nacionais estão desatualizados, porque foram coletados em 2009 e, são baseados na avaliação da iodúria de escolares, não refletindo o estado nutricional de iodo de outros grupos populacionais, como as gestantes.

Além disso, se as gestantes consumissem 5 g/dia de sal, que é a ingestão média recomendada pelo Ministério da Saúde, levando em consideração a faixa média da iodação que é de 30 μg , a ingestão média provável de iodo seria de 150 $\mu\text{g}/\text{dia}$, o que não atenderia a recomendação de 250 $\mu\text{g}/\text{dia}$. Por outro lado, se fosse considerada a ingestão de sal da população brasileira observada pela Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 12 g por dia, a gestante estaria consumindo aproximadamente 360 $\mu\text{g}/\text{dia}$, o que estaria acima da recomendação segundo os pontos de cortes da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2007; IBGE, 2011; BRASIL, 2013).

Ademais, com a avaliação da concentração de iodo na água e nos alimentos será possível identificar se estas variáveis são de proteção ou de risco para a deficiência ou para o excesso de iodo na gestação.

Neste contexto, emerge no país a necessidade de realização de um estudo com representatividade nacional e que inclua as gestantes brasileiras, como o EMDI-Brasil. Essa avaliação permitirá determinar os fatores associados à deficiência e ao excesso de iodo, bem como a obtenção do diagnóstico desta população, direcionando medidas de rastreamento e intervenção no período gestacional. Além disso, poderá subsidiar a discussão e a elaboração de políticas públicas e estratégias mais específicas e efetivas para este público.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA (ANVISA). **Resultado do Monitoramento do Teor de Iodo no sal**, p. 1-6, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decreto nº 39.814, de 17 de agosto de 1956. Dispõe sobre as áreas bocígenas do Brasil, sobre o uso do sal iodado e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo**, Brasília, DF, 1956. Disponível em: <<https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1950-1959/decreto-39814-17-agosto-1956-333765-publicacaooriginal-1-pe.html>>. Acesso em: 02 abr. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei Federal n. 6.150, de 3 de dezembro de 1974: dispõe sobre a iodação obrigatória do sal para consumo humano, seu controle pelas autoridades sanitárias e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo**, Brasília, DF, 1974. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6150.htm>. Acesso em: 02 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 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 República Federativa do Brasil, Poder Executivo**, Brasília, DF, 24 abr. 2013.

CANDIDO, A.C. et al. Implications of iodine deficiency by gestational trimester: A systematic review. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v.64, n.5, p. 507-513, 2020.

DOLD, S. et al. Universal salt iodization provides sufficient dietary iodine to achieve adequate iodine nutrition during the first 1000 days: a cross-sectional multicenter study. **The Journal of nutrition**, v. 148, n. 4, p. 587-598, 2018.

GLOBAL FORTIFICATION DATA EXCHANGE (GFDx), 2021. Available at: <<http://www.fortificationdata.org>>. Acesso em: 02 abr. 2024.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Tabelas de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil**. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Rio de Janeiro, 2011.

IODINE GLOBAL NETWORK. **Global scorecard of iodine nutrition in 2021**. p.15, 2021. Available from: <https://www.ign.org/cm_data/IGN_Global_Scorecard_2021_7_May_2021.pdf>

KANG, M. J.; HWANG, I. T.; CHUNG, H. R. Excessive iodine intake and subclinical hypothyroidism in children and adolescents aged 6–19 years: Results of the sixth Korean national health and nutrition examination survey, 2013–2015. **Thyroid**, v. 28, n. 6, p. 773-779, 2018.

LIU, L. et al. Effect of Urinary Iodine Concentration in Pregnant and Lactating Women, and in Their Infants Residing in Areas with Excessive Iodine in Drinking Water in Shanxi Province, China. **Biological Trace Element Research**, v.193, n.2, p. 326-333, 2020.

NAZARPOUR, S. et *al.* Maternal urinary iodine concentration and pregnancy outcomes in Euthyroid pregnant women: a systematic review and meta-analysis. **Biological Trace Element Research**, v. 197, n. 2, p. 411-420, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders**. Geneva: World Health Organization; 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA)**, 2021. Available at: < <https://www.who.int/tools/elena/interventions/salt-iodization>>. Acesso em: 02 abr. 2024.

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: a guide for programme managers**. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, p.108, 2007.

ZIMMERMANN, M. B.; ANDERSSON, M. Global Endocrinology: Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. **European Journal of Endocrinology**, v. 185, n. 1, p. 13-21, 2021.

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o estado nutricional de iodo e os fatores associados em gestantes brasileiras.

2.2 Objetivos Específicos

- Estimar a prevalência de ingestão excessiva de iodo em gestantes e investigar as consequências para a saúde materno-infantil (**Artigo de Revisão Sistemática e Metanálise 1**).
- Verificar os efeitos da suplementação de iodo nas concentrações de hormônio tireoidiano materno e no status de iodo durante e/ou antes da gravidez (**Artigo de Revisão Sistemática e Metanálise 2**).
- Caracterizar o estado nutricional de iodo de gestantes brasileiras de acordo com marcadores bioquímicos e dietéticos (**Artigo original 1**).
- Avaliar os fatores associados à deficiência e ao excesso de iodo em gestantes brasileiras (**Artigo original 2**).

CAPÍTULO 3: MÉTODOS

3.1 Revisão Sistemática e Metanálise

As revisões foram baseadas nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA) e registradas no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (LIBERATI et al., 2009; PAGE et al., 2021). Os descritores foram selecionados no *Medical Subject Headings* (MeSH) e no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados por meio dos operadores booleanos *AND*, *OR* e *NOT* nas bases de dados para uma busca exaustiva na literatura.

No primeiro artigo de revisão sistemática e metanálise foram consultadas as bases de dados *Publisher Medline* (Pubmed), *Science Direct* e *Scopus* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs). E no segundo artigo, foram consultadas as bases de dados *Cochrane Library*, *Embase*, *Publisher Medline* (Pubmed) e *Scopus*. Além disso, foi realizada uma busca na literatura cinzenta, complementada com pesquisas em sites de periódicos e de registros de ensaios clínicos, como no site do REBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos) e no *Clinical Trials*.

A seleção dos artigos ocorreu de maneira independente, por dois pesquisadores. Em caso de divergências, os autores entraram em consenso ou um terceiro autor foi consultado. Primeiro foi realizada a leitura dos títulos, depois dos resumos e por fim, dos artigos completos. Caso não atendessem aos critérios de inclusão, os estudos eram eliminados.

Após a seleção, para a síntese qualitativa, foram extraídas as seguintes informações: autores, ano de publicação, delineamento dos estudos, características da população, principais resultados e conclusões.

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta de avaliação crítica recomendada pelo *The Joanna Briggs Institute* por dois pesquisadores, de maneira independente (JBI, 2017). De acordo com o delineamento dos estudos, as questões foram respondidas em "sim", "não", "pouco claro" ou "não aplicável".

Para a classificação do risco de viés, foi adotado o ponto de corte sugerido por Costa et al. (2014), onde o percentual de respostas afirmativas ('sim') $\geq 70\%$ é considerado baixo risco de viés, entre 50 a 69% moderado e $\leq 49\%$ alto (COSTA et al., 2014). O risco de viés não foi utilizado como critério de inclusão.

Por fim, para a síntese quantitativa, no primeiro artigo foi utilizado o *software* estatístico STATA® (versão 11.0). E no segundo artigo, a metanálise foi conduzida no *software* R versão 4.0.4, utilizando o pacote *meta* com IC95% a partir da função *metamean* (BORENSTEIN et al., 2017).

3.2 Artigo Original

3.2.1 Delineamento e população do estudo

O Estudo Multicêntrico de Deficiência de Iodo (EMDI-Brasil) teve como objetivo avaliar o perfil nutricional de iodo, sódio e potássio no grupo materno-infantil por meio de recortes transversais ao longo de toda gestação e período de lactação.

O EMDI-Brasil foi desenvolvido em Centros de Pesquisa de 11 municípios distribuídos em nove estados e o Distrito Federal. Os municípios investigados foram: Palmas (TO), Aracajú (SE), São Luís (MA), Macaé (RJ), Belo Horizonte (MG), Viçosa (MG), Vitória (ES), Ribeirão Preto (SP), Rondonópolis (MT), Brasília (DF) e Pinhais (PR) (Tabela 1).

Tabela 1. Gestantes avaliadas nos centros de pesquisa. EMDI - Brasil, 2020-2021.

Centros de pesquisa	Frequências absoluta e relativa	
	n	%
Aracajú (SE)	273	11.5
Brasília (DF)	202	8.5
Belo Horizonte (MG)	162	6.8
Macaé (RJ)	220	9.3
Palmas (TO)	93	3.9
Pinhais (PR)	282	11.9
Ribeirão Preto (SP)	278	11.7
Rondonópolis (MT)	235	9.9
São Luís (MA)	299	12.6
Viçosa (MG)	272	11.4
Vitória (ES)	60	2.5
TOTAL	2.376	100

Fonte: Candido (2024).

Os centros de pesquisa foram convidados considerando a infraestrutura da instituição local, sendo todos vinculados a Instituições de Ensino Superior, bem como a existência de pesquisadores de reconhecida formação na área e a disponibilidade da equipe em participar do estudo. Desta forma, as cinco macrorregiões brasileiras foram representadas, bem como, regiões litorâneas e interioranas.

Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional e de delineamento transversal realizado com gestantes brasileiras com idade ≥ 18 anos de diferentes idades gestacionais (primeiro, segundo e terceiro trimestres).

3.2.2 Aspectos éticos

A coleta de dados foi realizada somente após a completa compreensão das gestantes acerca dos procedimentos e objetivos do estudo, juntamente com a autorização e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) sob parecer 2.496.986 (Anexo A) e por todos os Comitês de Ética em Pesquisa com Seres Humanos das instituições envolvidas no estudo.

Todas as gestantes participantes do trabalho receberam orientações sobre a importância do iodo para a sua saúde e de seu filho, incluindo a forma adequada de armazenamento do sal de cozinha.

O relatório final da pesquisa com todos os resultados será apresentado ao Ministério da Saúde para nortear as políticas públicas e a tomada de decisão em relação ao estado nutricional de iodo do grupo materno infantil.

3.2.3 Cálculo amostral

Para determinar o tamanho amostral, foi definido a amostra aleatória simples, com uma proporção mínima de 8%, prevalência estimada de 50% (intervalo de 4% a 12%) e nível de confiança de 95%, resultando em 177 indivíduos. Após incluir 10% para possíveis perdas, o tamanho amostral foi de 195 gestantes. Este dimensionamento foi o mesmo para todos os centros do estudo, totalizando uma amostra final de 2.145 gestantes.

3.2.4 Critérios de inclusão e não inclusão

Foram consideradas elegíveis para o estudo as gestantes usuárias da rede pública de saúde. Não foram incluídas gestantes com idade inferior a 18 anos, com histórico de doença e/ou cirurgia tireoidiana, diagnóstico referido de hipotireoidismo, hipertensão prévia ou síndrome hipertensiva da gravidez.

3.2.5 Coleta de dados

Foi realizada a coleta de dados com gestantes que estavam no primeiro, segundo ou terceiro trimestre gestacional, em uma única entrevista. Em cada local estudado, tinha uma equipe responsável pela coleta, que era composta por um coordenador de centro e por alunos de graduação, mestrado e, em alguns casos, doutorado.

A coleta ocorreu entre outubro de 2018 e janeiro de 2021, conforme fluxograma de operacionalização da coleta em campo (Figura 1). Posteriormente, foi realizada as etapas de processamento, validação e análise dos dados.

Para a coleta das informações socioeconômicas, demográficas, ambientais e de saúde das gestantes foi aplicado, presencialmente, um questionário semiestruturado (Apêndice B) com auxílio do REDCap® (*Research Electronic Data Capture*).

O questionário foi subdividido em quatro partes, sendo a primeira composta por perguntas relacionadas a idade, trimestre de gestação e histórico de doenças tireoidianas, classificando a gestante como elegível ou inelegível. Em caso de inelegibilidade, a entrevista era encerrada e a gestante recebia orientações nutricionais e um pôster destacando a importância do iodo para a sua saúde e de seu filho.

A segunda parte foi referente a avaliação do perfil de saúde das gestantes, como histórico obstétrico, morbidades relatadas e acesso a serviços de saúde como assistência pré-natal. A terceira parte do questionário reuniu questões sobre os hábitos de aquisição, armazenamento e consumo do sal no ambiente domiciliar, bem como de outras fontes alternativas ao consumo de sal sob a forma pura, como temperos industrializados e compostos artesanais.

A quarta parte do questionário foi relacionada a questões sobre o consumo de álcool e uso de cigarro pela gestante ou familiar. Por fim, a quinta parte foi referente a um conjunto de questões sobre a renda familiar, nível de instrução materna e do chefe do domicílio, ocupação no mercado de trabalho das gestantes investigadas, aglomeração no domicílio, entre outras informações.

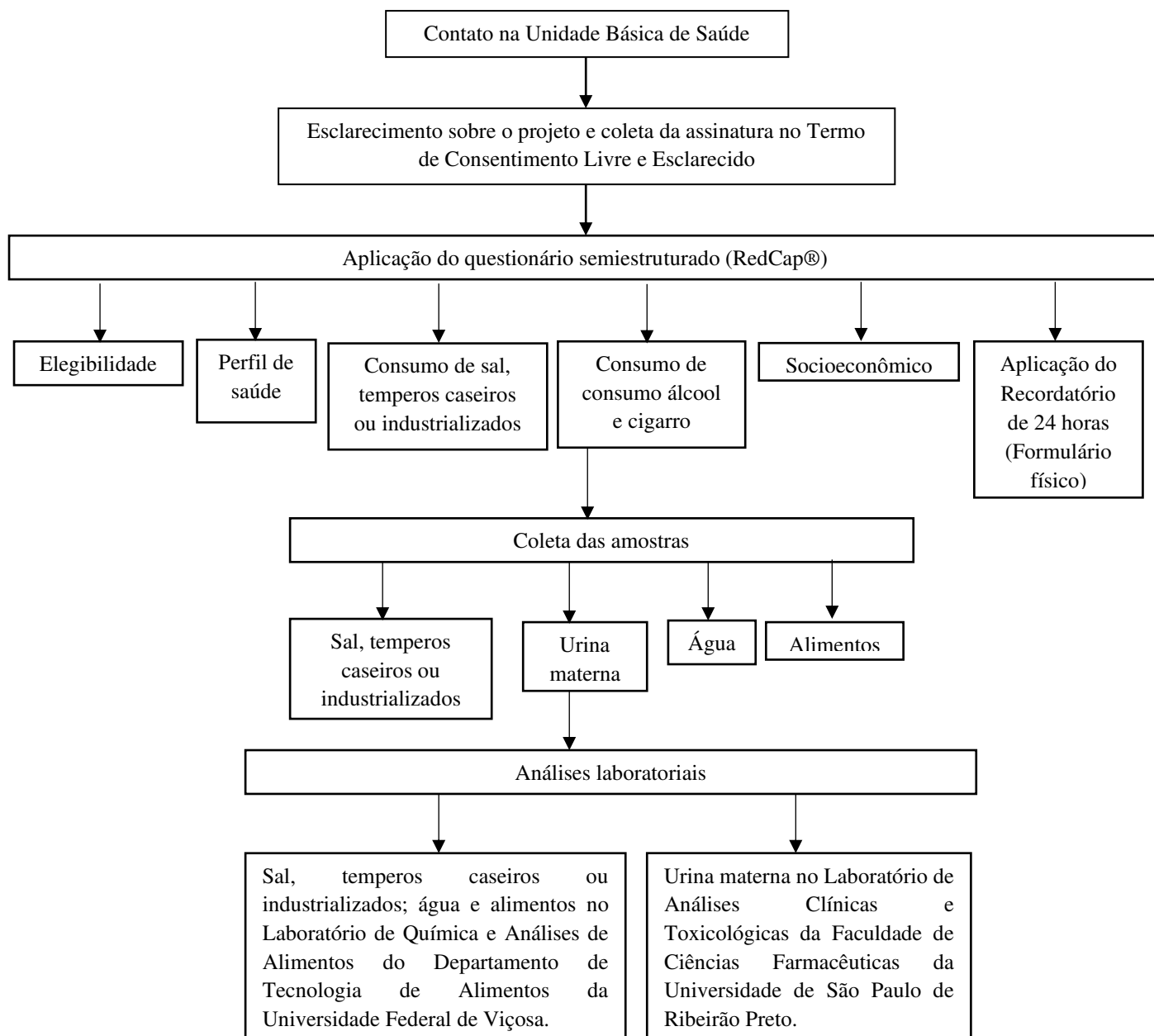


Figura 1. Fluxograma de operacionalização da coleta de dados das gestantes do Estudo Multicêntrico de Deficiência de iodo (EMDI Brasil). 2019-2021.

Fonte: Candido (2024).

Coleta de sal, compostos artesanais ou temperos industrializados

A disponibilidade alimentar de iodo foi avaliada por meio da análise do teor de iodo em amostras de sal de consumo domiciliar e em fontes alternativas ao consumo deste, sob a forma pura como temperos industrializados ou caseiros. As amostras de sal, temperos caseiros ou

industrializados foram coletados em uma subamostra de 20% da população estudada, durante a visita domiciliar.

Foram coletados cerca de 50 gramas do sal de consumo familiar e 20 gramas de tempero caseiro ou industrializado em recipiente plástico hermeticamente vedado e previamente identificado. As amostras de sal permaneceram armazenadas em recipiente vedado, em local seco e arejado até o momento da análise e as amostras de tempero industrializados ou compostos artesanais foram congeladas a -20°C até a data de envio ao Laboratório de Química e Análises de Alimentos do Departamento de Tecnologia de Alimentos da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

Coleta de urina

O estado nutricional de iodo das gestantes foi determinado mediante a análise da Concentração de Iodo Urinário (CIU), preconizado como indicador bioquímico de maior sensibilidade à deficiência iódica e marcador nutricional da ingestão dietética recente.

Durante a entrevista, as gestantes foram orientadas quanto aos procedimentos para a coleta e acondicionamento das amostras de urina. Como procedimento padronizado de coleta, adotou-se a coleta de 10 mL de urina casual em recipiente estéril, hermeticamente vedado e previamente identificado.

Em uma subamostra de 20% da população estudada, foi coletada uma segunda amostra de urina, com intervalo de no mínimo uma semana, para possibilitar a estimativa de variabilidade intraindividual dos dados, e posterior correção das associações investigadas no estudo.

As amostras foram recolhidas em data previamente agendada, separadas em alíquotas de 5 mL e armazenadas a -20°C nos respectivos centros colaboradores até a data de envio ao Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP) de Ribeirão Preto.

Coleta de alimentos

A seleção dos alimentos foi feita mediante a identificação dos alimentos consumidos com uma frequência superior a 80% entre as gestantes, segundo os microdados de consumo alimentar individual da Pesquisa de Orçamentos Familiares (2017-2018) (dados não publicados).

Os alimentos analisados foram: feijão tipo cariquinha, feijão vermelho (ou roxinho), feijão preto, arroz polido, farinha de mandioca, fubá de milho, polvilho e leite pó integral. Optou-se por avaliar o leite em pó, porque o leite fluído é mais perecível.

As amostras de alimentos, advindas dos agricultores e comércios locais, foram coletadas nos 11 municípios e no Distrito Federal pelas equipes locais pertencentes aos centros de pesquisa. Foram coletados 50 gramas de cada alimento, mantido em recipiente hermeticamente fechado, devidamente identificado com o nome do alimento, marca ou produtor rural, data da coleta, local da coleta, lote/fabricação e data de validade.

Os alimentos foram transportados em recipientes separados, em temperatura ambiente e enviados ao Laboratório de Química e Análises de Alimentos do Departamento de Tecnologia de Alimentos da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Uma vez no laboratório, os alimentos, ainda nos recipientes de origem, foram mantidos no freezer a -18°C até o momento do preparo das amostras.

Coleta de água de consumo

As amostras de água foram coletadas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) selecionadas para o estudo de todos os 11 centros, em dois frascos de polietileno de 200 mL cada (prova e contra prova), nas quatro estações do ano: primavera, verão, outono e inverno, uma vez que a concentração de iodo na água é variável em períodos chuvosos e mais quentes.

Após a coleta, as amostras foram levadas para os centros de pesquisa de cada local de estudo e mantidas congeladas (-18°C) até a data de envio ao Laboratório de Química e Análises de Alimentos do Departamento de Tecnologia de Alimentos da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

As amostras foram transportadas congeladas em caixas térmicas e após a recepção no laboratório responsável, foram mantidas à temperatura de 4°C até o momento da análise

3.2.6 Análises laboratoriais

Determinação de iodo no sal de consumo domiciliar

As determinações foram realizadas no Laboratório de Pesquisa Química e Análise de Alimentos do Departamento de Tecnologia de Alimentos, da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

Para a análise, toda a vidraria e materiais utilizados foram lavados com água corrente e detergente comercial e, em seguida, emergidos e enxaguados com água tipo II obtida por um sistema de purificação de água, Milli-Q®185. Foi utilizado uma balança analítica com precisão de 0,001 g e uma bureta de 10 mL com precisão de 0,02 mL, chapa com agitação e aquecimento.

Todos os reagentes utilizados foram da marca *Sigma Aldrich*: As soluções utilizadas na análise foram: solução de ácido sulfúrico 0,5 mol/L⁻¹, solução de iodeto de potássio a 10% (m/v); solução de tiosulfato de sódio 0,005 mol/L⁻¹ e solução de amido a 1% (m/v).

A análise do teor de iodo no sal para consumo humano foi realizada segundo o método titulométrico que é a técnica recomendada pelo Ministério da Saúde e analisadas de acordo com o manual do Instituto Adolfo Lutz (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2008).

Inicialmente, foi pesado 10 gramas da amostra de sal em frascos *Erlenmeyer* de 500 mL e dissolvida com auxílio de 200 mL de água destilada aquecida. Em seguida, foi adicionado 5 mL de ácido sulfúrico 0,5 mol/L⁻¹, 1 mL de iodeto de potássio 10% (m/v) e 2 mL de suspensão de amido a 1% (m/v), como indicador. Foi titulado o iodo liberado com solução padronizada de tiosulfato de sódio 0,005 mol/L⁻¹, usando uma bureta de 10,00 mL, de forma que a titulação proceda até o desaparecimento completo da coloração azul. As análises foram realizadas no mínimo em duplicatas com apresentação do erro padrão da média menor que 5%. Quando o erro for maior, novas análises foram realizadas.

Foram consideradas adequadas as amostras com teor de iodo entre 15 e 45 mg/kg de sal conforme o recomendado pela RDC nº 23, de 24 de abril de 2013 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2013).

Determinação de iodo nos compostos artesanais ou temperos industrializados

A avaliação do iodo nos compostos artesanais ou temperos industrializados foi realizada em triplicata, de forma cega e aleatória inicialmente utilizando-se o método de Moxon e Dixon que depois que foi adaptado por Perring et al. (MOXON; DIXON, 1980; PERRING et al., 2001).

Nos tubos Falcon, foram colocados, respectivamente, 0,20, 0,40, 0,60, 0,80, 1,00; e 1,20 mL de solução padrão de KI 100µg·L. O volume em cada tubo foi ajustado para 5,00 mL com água ultrapura. Também foi feito um branco adicionando somente 5,00 mL de água ultrapura. A curva foi construída a partir dos valores, em duplicata.

Foram adicionados, em sequência, 1,00 mL de solução de tiocianato de potássio 0,023% (m/v), 2,00 mL de solução de sulfato de ferro amoniacal III 7,7% (m/v) em 2 mol·L de ácido nítrico e 2,00 mL de solução de nitrito de sódio 0,0207% (m/v). Após a adição da solução de nitrito, os tubos foram fechados rapidamente, homogeneizados em agitador vórtex e colocados em banho termostático a 60°C por uma hora.

Após o tempo de reação, os tubos foram colocados em banho de gelo por 15 minutos, homogeneizados novamente e o material foi lido em espectrofotômetro com o auxílio de cubetas de plástico no comprimento de onda de 454 nm, sempre fazendo ambiente na cubeta com a solução a ser lida.

De acordo com o resultado da leitura, o volume de amostra pipetado foi aumentado ou então diluído, alterando equivalente a quantidade de água ultrapura adicionada ao tubo Falcon. Quando a amostra apresentou uma concentração de iodo superior a curva analítica, o filtrado preparado foi diluído até a concentração ideal. Algumas amostras podem apresentar coloração forte após o preparo. Para essas amostras, foram feitos branco de reagente, onde foi adicionado ao tubo Falcon o mesmo volume de amostra utilizado na análise, completando o volume de 10,00 mL com água ultrapura e realizando os mesmos procedimentos até a leitura no espectrofotômetro.

Determinação de iodo na urina

As análises das urinas para a determinação de iodo foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo em Ribeirão Preto por meio de um espectrômetro de massas com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) modelo *Elan DRC II* (Perkin-Elmer, Norwalk, CT) operando com argônio de alta pureza (99,999%, White Martins, Brasil). Foi utilizado um nebulizador concêntrico do tipo *Meinhard* (Spectron/Glass Expansion, Ventura, CA, USA) e câmara de nebulização do tipo ciclônica. A radiofrequência (RF) selecionada foi de 1100 *watts* no modo pulso e as lentes operando entre 6 e 9V. Os dados das amostras foram obtidos usando 20 varreduras de leitura (*sweeps/reading*) e três replicatas. A vazão de gás no nebulizador foi otimizada diariamente (0.5 a 0.8 L min⁻¹). A bomba peristáltica operou em uma rotação de 20rpm e os resultados foram obtidos em contagens por segundo.

Para o preparo das amostras e para análise no ICP-MS foi utilizado o método proposto por Marcus et al. (2008) com algumas modificações, sendo 500 µL de cada amostra de urina

diluída com 9 mL de solução contendo TMAH 1% (v/v) + 0,01% Triton X-100. As curvas de calibração foram preparadas em meio de urina base de origem bovina nas mesmas condições das amostras (MARCUS et al., 2008). As soluções de calibração e as amostras diluídas foram diretamente injetadas no ICP-MS.

O controle de qualidade dos resultados foi realizado com análise de material de referência certificada de urina proveniente da *National Institute of Standards and Technology* (NIST), SRM 2670a - *Toxic Elements in Freeze-Dried Urine*.

A concentração de iodo urinário foi classificada segundo os critérios epidemiológicos definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Quadro 1).

Quadro 1. Critérios epidemiológicos para avaliação do estado nutricional de iodo baseada na concentração mediana de iodo urinário de gestantes. 2023.

Valor Mediano ($\mu\text{g/L}$)	Consumo de Iodo	Nutrição de Iodo
< 150	Insuficiente	Deficiência de iodo
150 – 249	Adequado	Ótima
250 – 499	Acima da necessidade	Risco de hipotireoidismo iodo induzido
≥ 500	Excessivo	Risco de efeitos adversos (hipotireoidismo iodo induzido e tireoidites autoimunes)

Fonte: WHO (2007).

Determinação de iodo nos alimentos

Para o preparo dos alimentos para a análise, todas as amostras de arroz e feijão foram trituradas no moinho de facas. As demais amostras de alimentos não foram trituradas, no entanto, foram padronizadas em granulometria semelhante, ao passá-las por uma peneira. As amostras trituradas foram armazenadas em recipientes fechados, devidamente identificados e mantidas no freezer a -18°C até o momento da análise.

Em um cadinho limpo, desmineralizado e seco, foi pesado 0,500 gramas de cada uma das amostras de alimentos. Em seguida, foi adicionado 1 mL de solução de carbonato de potássio (30% m/v) e 1 mL de solução de sulfato de zinco (10% m/v) e, misturada a pasta formada com um bastão de vidro e lavado qualquer resíduo deixado na haste de volta ao cadinho com um pouco de água ultrapura. Depois, o cadinho foi colocado em estufa a 95°C até secar, de preferência durante a noite.

Após a secagem, os cadinhos foram tampados e levados à mufla, aumentando lentamente a temperatura até atingir 550°C e permanecendo nesta temperatura por uma hora.

Em seguida, os cadinhos foram retirados com o auxílio de uma pinça e, após resfriar, foi adicionado 1 mL da solução de sulfato de zinco 10% m/v nas cinzas escuras. Depois, foi misturada a pasta formada com um bastão de vidro e foi lavado qualquer resíduo deixado na haste de volta ao cadinho com um jato de água ultrapura. Após esse procedimento, os cadinhos foram levados novamente a estufa e a mufla para repetir os procedimentos de secagem e obtenção de cinzas claras ou brancas.

Em seguida, após o resfriamento do cadinho, foi transferida a cinza obtida para um balão volumétrico de 50 mL, aferindo o volume com água ultrapura. Depois, foi transferido para os tubos Falcon de 15 mL e centrifugado por 5 minutos a 2900 rpm. Foi utilizado o sobrenadante nas análises para a determinação de iodo.

Moxon e Dixon (1980) em seus estudos observaram que as amostras de alimentos sofriam uma redução de 50% na alcalinidade, após a mufla e, essa alcalinidade final deveria ser a mesma para os padrões para obter os melhores resultados na análise (MOXON; DIXON, 1980).

Dessa forma, foi preparada uma solução padrão de iodeto de potássio na concentração de 2000 $\mu\text{g L}^{-1}$ e transferida 0, 2, 4, 6, 8, 10 e 12 mL dessa solução padrão para balões volumétricos de 100 mL, correspondendo a uma concentração final de 0, 2, 4, 6, 8, 10 e 12 $\mu\text{g L}^{-1}$ de iodo, respectivamente. Em todos os balões volumétricos foi adicionado 1 mL da solução de carbonato de potássio 30% m/v, para correção da alcalinidade e aferido o volume com água ultrapura. Depois, estas soluções padrões foram transferidas (estáveis por uma semana) para frascos âmbar e armazenadas sob refrigeração à 4°C até o momento da análise.

Em tubos Falcon de 15 mL, foi adicionado 0,5 mL da solução padrão e 4,5 mL de água ultrapura. Em seguida, em cada tubo foi adicionado, 1 mL de solução de tiocianato de potássio (0,023% m/v), 2 mL de solução de sulfato de ferro amoniacal III (7,7% m/v) e 2 mL de solução de nitrito de sódio (0,020% m/v).

Após a adição dos reagentes nas soluções, elas foram agitadas em vórtex e deixadas para reagir por aproximadamente 60 minutos a temperatura de $60\pm 2^\circ\text{C}$ em banho-maria. Decorrido esse tempo, os tubos Falcon foram resfriados por 10 minutos em uma mistura de água e gelo para parar a reação.

A leitura da absorbância de cada solução padrão foi realizada no espectrofotômetro ultravioleta - visível (modelo *UV/VIS 9200*, marca *Rayleigh*) num comprimento de onda de 454 nm à temperatura ambiente, previamente zerado com água ultrapura, utilizando-se uma cubeta

de plástico de 10 mm de percurso óptico. A partir das leituras, foi plotado os valores de absorvância versus concentração de iodo para construir a curva analítica, com sete níveis de concentração, sendo cada ponto representado pela média de duas determinações.

A análise da concentração de iodo nos alimentos foi realizada em duplicata, por espectrofotometria utilizando o método proposto por Sveikina (1975), modificado por Moxon e Dixon (1980), reconhecido e amplamente validado para análise de iodo em amostras de alimentos, com adaptações de Perring et al. (2001) e modificado (MOXON; DIXON, 1980; PERRING, et al., 2001).

A técnica se baseia na determinação colorimétrica do iodo por meio de seu papel catalítico na destruição do complexo férrico-tiocianato pelo íon nitrito catalisado pelo iodeto acompanhado do decréscimo na sua coloração avermelhada, com medição das absorvâncias a 454 nm, em espectrofotômetro.

O procedimento de preparo das amostras de alimentos para análise no espectrofotômetro foi conforme o estabelecido para as soluções analíticas, substituindo o volume da solução padrão por igual volume do sobrenadante.

A quantificação da concentração de iodo presente nas amostras de alimentos foi determinada utilizando uma curva analítica construída a cada dia de análise.

Determinação de iodo na água de consumo

Para a quantificação da concentração de iodo na água foi utilizado o método descrito no *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*, 4500-I B, método espectrofotométrico “Leuco Cristal Violeta”, que determina o iodo aquoso sob a forma de iodo elementar e ácido hipoiódico (MINER, 2006).

Para as análises, inicialmente foi preparada a curva analítica com solução estoque de iodeto de potássio (KI) para fornecer as concentrações de iodo de: 0,0125; 0,0250; 0,0375; 0,0500; 0,0625; 0,0750; 0,0875; 0,1000; 0,1125 e 0,1250 mg·L⁻¹. Para isso, foi pesado 1,3081 g de KI para o preparo da solução estoque de Iodo de 1 mg·L⁻¹. A partir desta solução estoque, foram pipetadas alíquotas de 250 µL a 2.500 µL em balões volumétricos de 100 mL, completando o volume com água ultrapura. Em seguida, foi transferido 50 mL de cada balão volumétrico nas concentrações mencionadas acima para outro balão volumétrico de 100 mL. Nestes balões, além da solução padrão, foi adicionado 1 mL de solução tampão cítrica e 0,5 mL de solução de peroximonossulfato de potássio, agitando por aproximadamente 1 minuto.

Depois, foi adicionado 1 mL do indicador “Leuco Cristal Violeta” e completado o volume com água ultrapura.

As leituras de absorvâncias foram realizadas a 592 nm no espectrofotômetro ultravioleta - visível (modelo UV/VIS 9200, marca Rayleigh), utilizando-se uma cubeta de plástico de 10 mm de percurso óptico, à temperatura ambiente; comparadas com um branco (concentração 0 mg·L⁻¹) nas mesmas condições. A partir destas leituras, foi plotado os valores de absorvância versus concentração de iodo para construir a curva analítica, com onze níveis de concentração, sendo cada ponto representado pela média de duas determinações. A construção desta curva garante a validação do método “Leuco Cristal Violeta”, para a determinação da concentração de iodo, demonstrando que o mesmo, nas condições em que é praticado, apresenta as características necessárias para a obtenção de resultados de boa qualidade.

Esta análise foi realizada em triplicata e para a obtenção de melhores resultados, as leituras das absorvâncias foram realizadas nas mesmas condições da solução padrão, após cinco minutos da adição do indicador “Leuco Cristal Violeta”. A partir da curva analítica, os resultados foram expressos em µg de Iodo·L⁻¹. (FEDERATION et al., 2005).

Avaliação do consumo alimentar

Para estimativa do consumo alimentar das gestantes, durante a entrevista na UBS, foi aplicado um recordatório de 24 horas (R24H) em toda amostra, seguido pela reaplicação de um segundo em uma subamostra (18,3%). O método do múltiplo-passo foi utilizado na condução da entrevista e o Manual de Quantificação Alimentar Brasileiro foi utilizado para a quantificação das porções alimentares do R24H (MOSHFEHGH et al., 2008; CRISPIM et al., 2017). Para a estimação da ingestão de iodo foi utilizada a Tabela de Composição de Iodo em Alimentos (TCIA) (MILAGRES et al., 2020). Dados de composição de iodo provenientes de outras tabelas foram consultados quando não disponíveis na TCIA (SILVA et al., 2023).

A ferramenta *University of California, Davis (UCD)/National Cancer Institute (NCI) Simulating intake of micronutrients for Policy Learning and Engagement (SIMPLE)* foi utilizada para quantificar a ingestão habitual de iodo e a prevalência de inadequação da ingestão, minimizando o efeito da variabilidade intraindividual sobre essas estimativas (LUO et al., 2021).

A adequação da ingestão dietética de iodo foi baseada nos valores de referência de ingestão harmonizados propostos para populações, a fim de permitir a comparação dos

resultados entre distintos contextos epidemiológicos. Assim, foram considerados os valores de *Average Requirement* (H-AR<160 µg) e *Upper Level Intake* (H-UL>600 µg) para estimar o percentual de gestantes com ingestão insuficiente e excessiva, respectivamente (ALLEN; CARRIQUIRY; MURPHY, 2020).

As análises foram feitas para a amostra total e estratificadas por Centro de Pesquisa, considerando os parâmetros obtidos na análise da amostra total. A ingestão habitual de iodo das gestantes foi descrita pela mediana, percentis de ingestão (P25 e P75), pela média com os seus respectivos Intervalos de Confiança (IC95%) e pela prevalência de ingestão inadequada e os IC95%.

Diferenças estatísticas significativas foram assumidas quando os IC95% não se sobrepuseram. O *software SAS OnDemand for academics version* (SAS Institute Inc.: Cary, NC, USA) foi utilizado nas estimativas de ingestão habitual de iodo (SAS, 2021).

3.2.7 Variáveis do estudo

- **Variável dependente:** A variável dependente investigada nesse estudo foi o estado nutricional de iodo em gestantes, que foi avaliado por meio da análise da Concentração de Iodo Urinário (CIU). Para a avaliação do estado nutricional de iodo, a variável contínua referente à concentração de iodo urinário foi categorizada conforme critérios estabelecidos pela OMS para gestantes.
- **Variáveis independentes:** Em relação ao estado nutricional de iodo foram consideradas como potenciais variáveis de exposição a disponibilidade de iodo no ambiente domiciliar mediante a mensuração do consumo alimentar, do teor de iodo na água, nos alimentos, no sal de consumo, nos compostos artesanais ou temperos industrializados. Foram investigadas também as variáveis socioeconômicas como a cor da pele auto referida, renda, escolaridade, situação marital e ocupação no mercado de trabalho; demográficas como a região de residência, a presença do chefe da família e variáveis do histórico obstétrico e de saúde: Índice de Massa Corporal Pré-gestacional, número de filhos e de gestações anteriores, intervalo interpartal, uso de suplementos nutricionais contendo iodo e adequação da assistência pré-natal.

3.2.8 Análises estatísticas

Os bancos de dados foram exportados do *software RedCap*® para o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 21.0 para a análise exploratória, com o intuito de avaliar a consistência dos dados e para a realização de análises descritivas. E para o programa *STATA Statistical Software* versão 14.0 para a realização de análises bivariadas e multivariadas.

No artigo original 1, foi aplicado o teste *Shapiro-Wilk* para verificar o padrão de normalidade das variáveis estudadas. Inicialmente, foi efetuada uma análise descritiva utilizando frequências absolutas e relativas e por meio de medidas de tendência central e de dispersão, segundo a natureza identificada no teste de normalidade. Foi apresentada a média e o desvio padrão ou intervalo de confiança de 95% para variáveis paramétricas e, mediana e amplitude interquartil ou valores de mínimo e máximo para variáveis não paramétricas.

No artigo original 2, foi aplicado o teste *Shapiro-Wilk* para verificar o padrão de normalidade das variáveis estudadas. Inicialmente, foi efetuada uma análise descritiva utilizando frequências absolutas e relativas e por meio de medidas de tendência central e de dispersão, segundo a natureza identificada no teste de normalidade. Foi apresentada a média e o desvio padrão ou intervalo de confiança de 95% para variáveis paramétricas e, mediana e amplitude interquartil ou valores de mínimo e máximo para variáveis não paramétricas.

Para verificar a existência da associação entre deficiência ou excesso de iodo entre gestantes e cada uma das variáveis de interesse foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson, com intervalo de confiança de 95%.

Também foi utilizado o programa *Statistical Software* (STATA) versão 14.0 para a análise de regressão logística multinomial, a fim de avaliar os fatores associados ao estado nutricional de iodo, com a adição das variáveis por níveis, de acordo com o modelo teórico hierarquizado.

Para análise, o iodo urinário foi classificado em três categorias: deficiência, adequado e acima da necessidade. As variáveis que apresentaram valor $p \leq 0,20$ em seu nível foram incluídas no nível seguinte. Essa estratégia foi utilizada para verificar dentre as variáveis do modelo teórico, quais eram os potenciais fatores de risco, pois quando se utiliza muitas variáveis no modelo múltiplo, pode ocorrer a diluição das possíveis associações.

O efeito de cada variável sobre o desfecho, foi avaliado separadamente no seu nível e foram consideradas associadas, no modelo final, as variáveis que apresentaram valor $p \leq 0,05$, sendo apresentado os valores de *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

3.2.9 Financiamento

Esse projeto foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo 408295/2017-1 e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) processo APQ-03336-18.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA (ANVISA). **Resultado do Monitoramento do Teor de Iodo no sal**, p. 1-6, 2013.

ALLEN, L.H.; CARRIQUIRY, A.L.; MURPHY, S.P. Perspective: Proposed Harmonized Nutrient Reference Values for Populations. **Advances in Nutrition**, v.11, n.3, p.469-483, 2020.

BORENSTEIN, M.; HIGGINS, J.P.T.; HEDGES, L.; ROTHSTEINS, H.R. Basics of meta-analysis: I^2 is not an absolute measure of heterogeneity. **Research Synthesis Methods**, p. 1-14, 2017.

COSTA, A.B.; ZOLTOWSKI, A.P.C.; KOLLER, S.H.; TEIXEIRA, M.A.P. Construção de uma escala para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. **Revista de Ciência e Saúde Coletiva**, v.20, n.8, p. 2441-2452, 2014.

CRISPIM, S.P. et al. Manual Fotográfico De Quantificação Alimentar, 1st ed. Universidade Federal do Paraná: Curitiba, Paraná, Brasil, 2017, 150p.

FEDERATION, W. E. et al. Standard methods for the examination of water and wastewater. **American Public Health Association (APHA)**: Washington, DC, USA, 2005.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ (IAL). Métodos físico-químicos para análise de alimentos/Coordenadores Odair Zenebon, Neus Sadocco Pascuete e Paulo Tiglea – São Paulo: **Instituto Adolfo Lutz**, p. 721, 2008.

LIBERATI, A.; ALTMAN, D.G.; TETZLAFF, J.; MULROW, C.; GOTZSCHE, P.C.; IOANNIDIS, J.P.A.; et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. **PLOS Medicine**, v.7, n.6, 2009.

LUO, H. et al. Introduction to the SIMPLE Macro, a Tool to Increase the Accessibility of 24-Hour Dietary Recall Analysis and Modeling. **The Journal of nutrition**, v. 151, n. 5, p. 1329–1340, 2021.

MARCUS, J. C.; AUBRY, B.; HAUQUIER, J. M.; BOEYNAEMS, S.; GOLDMAN, R. MORENO-REYES. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 22, p.162–165, 2008.

MILAGRES, R.C.R.M. et al. Food Iodine Content Table compiled from international databases. **Revista de Nutrição**. 2020.

MINER, G. Standard methods for the examination of water and wastewater. **American Water Works Association. Journal**, v. 98, n. 1, p. 130, 2006.

MOSHFEGH, A.J. et al. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.88, n.2, p..324-332, 2008. Doi: 10.1093/ajcn/88.2.324. PMID: 18689367.

MOXON, R.; DIXON E.J. Semi-automatic method for the determination of total iodine in food. **Analyst**, v.105, p.344-352, 1980.

MULROW, C.D.; et *al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, p.372, 2021.

PAGE, M.J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C.; PERRING, L.; DVORZAK, M. B.; ANDREY, D. Colorimetric determination of inorganic iodine in fortified culinary products. **Analyst**, v. 126, p. 985-988, 2001.

SAS onDemand for Academics Version (2021). Institute Inc.: Cary, NC, USA. Disponível em: <https://www.sas.com/en_us/software/on-demand-for-academics.html> Acesso em: 06 de julho de 2023.

SILVA, D. L.F. et *al.* Improving Pregnant Women's Iodine Intake Estimates and Its Prevalence of Inadequacy through the Use of Salt and Seasoning Covariates. **Nutrients**, v. 15, n. 4, p. 846, 2023.

THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE (JBI). **Checklist for study analysis**. Joanna Briggs Inst Crit Apprais tools use JBI Syst Rev. 2017. Available from: <<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>>.

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: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: **World Health Organization**, p.108, 2007.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

4.1. Artigos de Revisão Sistemática e Metanálise

4.1.1. Artigo 1: Prevalence of Excessive Iodine Intake in Pregnancy and its Health Consequences: Systematic Review and Meta-Analysis.

Aline Carare Candido, Almir Antônio Vieira, Emily de Souza Ferreira, Tiago Ricardo Moreira, Sylvia do Carmo Castro Franceschini, Rosângela Minardi Mitre Cotta.

Artigo publicado na revista *Biological Trace Element Research*, fator de impacto 3.738.

ABSTRACT

The objective was to estimate the prevalence of excessive iodine intake in pregnant women and to investigate the consequences for maternal-fetal health. The systematic review was based on PRISMA. The search was conducted in September 2021 in LILACS, Pubmed/MEDLINE, Science Direct, and SCOPUS databases. Observational studies that assessed excessive nutritional iodine status in pregnancy diagnosed by Urinary Iodine Concentration and associated it with biomarkers of thyroid health function were included. Study selection, data extraction, and risk of biased evaluation were performed independently. Meta-analysis was calculated using a fixed and random effect model, and heterogeneity was assessed by the chi-square test. Meta-regressions were performed to identify the causes of heterogeneity using the Knapp and Hartung test. Nine studies were included in the systematic review, and eight in the meta-analysis. The prevalence of excessive iodine intake in 10,736 pregnant women in different regions of the world was 52%. The main implications for pregnant women were hypothyroxinemia, hypothyroidism, and hyperthyroidism. For the newborn, macrosomia and thyroid dysfunction. In addition, drinking water with high iodine intake contributed to excessive iodine intake. Therefore, the prevalence of iodine excess was 52%, with high heterogeneity among studies, explained by trimester of gestation and FT4 level; therefore, the farther the trimester of gestation and the lower the FT4, the higher the prevalence of iodine excess.

PROSPERO

Registration:

CRD420206467

(https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=206467).

Keywords: Pregnancy; Iodine; Thyroid Gland; Health.

INTRODUCTION

Iodine is a micronutrient constituent of thyroid hormones responsible for thermoregulation, cell oxidation, organogenesis, and fetal neurodevelopment. There is an increase in nutritional needs and intense iodine renal loss during pregnancy, making this period susceptible to inadequate iodine nutritional status.^[1,2]

In Brazil, the universal salt iodation policy was implemented by law number 1944 of August 14, 1953 to prevent Iodine Deficiency Disorders (IDD).^[3] Although progress has been made, iodine deficiency still affects up to 50% of pregnant women worldwide.^[1] On the other hand, the nutritional status of excessive iodine during pregnancy has become a reality due to the ingestion of water, food, supplements, and topical drugs with high iodine content.^[4] In this sense, both insufficient and excessive iodine intake may affect thyroid function with health consequences, thus increasing the risk of morbidity.^[5]

The Tolerable Upper Intake Level (UL) of iodine recommended by the Institute of Medicine (IOM) in pregnancy is 1100 µg per day.^[6] However, urinary iodine concentration (UIC) should not exceed 500 µg/L, as it increases the risk of isolated hypothyroxinemia, which is more frequent in preterm newborns and is associated with cerebral hemorrhage, and higher mortality.^[7,8] Furthermore, a study conducted in Brazil showed that UIC higher than 500 µg/L during pregnancy increased the risk of developing subclinical hypothyroidism.^[9] These studies warn against the high value of UL for iodine, as lower values already cause adverse effects in pregnancy.^[10]

Thyroid dysfunction is the most frequent endocrine disorder in pregnant women with iodine excess, when the thyroid may become underactive, resulting in clinical or subclinical hypothyroidism associated with miscarriage, gestational hypertension, premature delivery, neurodevelopmental retardation, and fetal death.^[11,12] Another unwanted effect is the possibility of the thyroid becoming hyperactive, with clinical or subclinical hyperthyroidism causing irritability, palpitations, fatigue, and weight loss.^[13]

In the literature, the main focus is on iodine deficiency; however, excess also implies adverse effects with irreversible consequences for maternal-fetal health during pregnancy. Therefore, knowing the prevalence of iodine excess is necessary to scale public policies. However, few studies in the literature explore the effects of excessive iodine nutrition on pregnancy. Therefore, the aim of this article was to estimate the prevalence of excessive iodine intake in pregnant women and discuss the consequences for maternal-fetal health.

METHODS

Eligibility criteria, information sources, search strategy

The review was conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses PRISMA checklist^[14] (Appendix 1) and was registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) registration on 28 Apr 2021 under protocol number CRD42020206467 (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=206467).

The PECOS strategy was adopted to define the guiding question, where the population (P) consisted of pregnant women, exposure (E) was excessive consumption of iodine, without comparison (C). The outcome (O) was the prevalence of excess iodine in pregnancy and its possible consequences for maternal-fetal health. The study design (S) was observational. The study's main question was "what are the prevalence of excess iodine in pregnancy and what are the consequences for maternal-fetal health?".

The search was conducted in September 2021, independently, by two researchers (ACC and AAV), without language restriction or publication period. The electronic databases consulted were: Embase, Lilacs, Pubmed/Medline, Science Direct, and Scopus. The descriptors were selected at the Medical Subject Headings (MeSH) and combined by the Boolean operators AND and OR, composing the following search strategy: (pregnant women OR fetus OR pregnancy OR pregnancy trimester, third OR pregnancy trimester, second OR pregnancy trimester, first) AND (nutritional status OR iodine OR eating OR adverse effects) AND (thyroid gland OR thyroid function tests OR thyroid diseases AND health) AND (observational study OR cross-sectional study OR case-control studies OR cohort studies). Different strategies were used in each database due to limitations in the number of descriptors imposed by some databases, so a detailed description of which strategy was used in each database is detailed in the supplementary material (Appendix 2).

Finally, the research in the databases was complemented with additional investigation on journal sites and by cross-references in the list of published articles.

Selection of Studies

Studies that assessed excessive iodine nutritional status in pregnancy diagnosed by UIC and linked it to biomarkers of thyroid health function were included in the review. Articles that

evaluated iodine deficiency, other micronutrients, subjects, guidelines, reviews, and experimental studies were not included.

Thus, the selection of studies was performed with the help of the Systematic Review (Start) program independently by two authors (ACC and AAV). First, the titles were read and checked for consistency with our objective, then the abstracts were checked, and finally, the full articles were read, and those that met the inclusion criteria were selected. In case of disagreement between the two authors (ACC and AAV) for selecting studies, these were resolved by consensus or by consultation with a third author (ESF).

Data Extraction

The primary outcome was the prevalence of iodine excess in pregnancy diagnosed by UIC. The secondary outcome was the consequences for maternal-fetal health and thyroid function biomarkers: Thyroid Stimulating Hormone (TSH), Free Triiodothyronine (FT3), and Free Thyroxine (FT4).

For the classification of the iodine nutritional status during pregnancy, UIC was used, which reflects the current iodine intake, based on the reference of the World Health Organization (WHO), where urinary excretion $<150 \mu\text{g/L}$ is considered insufficient intake, from 150 to 249 $\mu\text{g/L}$ is adequate, from 250 to 499 $\mu\text{g/L}$ is above need, and $\geq 500 \mu\text{g/L}$ is excessive.^[15]

For the definition of the trimesters of gestation, the first trimester was considered to be from 1 to 13 weeks, the second trimester from 14 to 26 weeks, and the third trimester from 27 to 40/41 weeks.^[37]

For thyroid function analysis, clinical hyperthyroidism was considered when TSH values were $<0.3 \text{ mIU/L}$, of FT4 $>23.5 \text{ pmol/L}$, and of FT3 $>6.5 \text{ pmol/L}$. For subclinical hyperthyroidism, values of TSH $<0.3 \text{ mIU/L}$, FT4 $<23.5 \text{ pmol/L}$ and FT3 $<6.5 \text{ pmol/L}$. For clinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism, values of TSH $>5.0 \text{ mIU/L}$ and FT4 $<11.5 \text{ pmol/L}$.^[16]

For qualitative synthesis, the following data were extracted from the studies: authors, year of publication, study design, population characteristics, information on the iodine nutritional status and thyroid function, in addition to the main results on the health implications of excessive iodine intake.

Assessment of risk of bias

The bias risk was assessed by the critical assessment tool recommended by The Joanna Briggs Institute (JBI). The methodological quality assessment was independently performed by two researchers (ACC and AAV) using the checklist for cross-sectional analytical studies^[17] and cohort^[18]. The tool for cross-sectional studies has eight questions, case control 10 questions and cohort 11 questions. The questions were answered "yes," "no," "unclear," or "not applicable." When the response was positive, the risk of bias was low and, when negative, a high risk of bias was expected.

The cut-off point suggested by Costa et al. was adopted to classify the risk of bias. (2014), in which the percentage of affirmative answers ('yes') $\geq 70\%$ is considered low risk of bias, between 50 and 69% moderate and $\leq 49\%$ high.^[19] However, those evaluations were not used as inclusion criteria.

Data synthesis

For the meta-analysis, the data from the articles were synthesized in an Excel spreadsheet. The data extracted were: authors and year of publication, study location was classified as 0 (China), 1 (Africa) and (2) the United States, age, trimester of gestation, sample size, number and prevalence of pregnant women with excess iodine, and, TSH, FT3, and FT4 values.

Analyses were performed in STATA® statistical software (version 11.0). Prevalence of excess iodine intake data were collected from each article and summarized in the analyses. All studies' prevalence of excess iodine intake during pregnancy was expressed with a 95% confidence interval (95%CI). Summary outcome measures were estimated.

The meta-analysis was calculated using a fixed and random effect model, and heterogeneity was assessed by the Chi-squared test with a significance of $p < 0.10$, and its magnitude was calculated by I-squared (I^2). Since I^2 was greater than 50% in the fixed-effect model, the random effect model was presented. Egger's regression also assessed the existence of the small study effect with a significance level of 5% and by visual inspection of the funnel plot.

Meta-regressions were performed to identify the causes of heterogeneity using the Knapp and Hartung test.^[18] The analyzed variables were: study site, design, age of the pregnant women, trimester of gestation, and thyroid function represented by the variables TSH and FT4.

Initially, a univariate analysis was performed. All variables associated with prevalence rates in this analysis ($P \leq 0.20$) were included in the final multivariate model. For these analyses, a significance level of 5% was set. Categorical variables that remained associated with the outcome will be presented in subgroups in the forest plot.

RESULTS

Study selection

The research at the databases resulted in 2,673 studies and the reverse search, in no article. We identified 675 duplicates, which were then removed. After reading the titles and abstracts, 1,973 articles were excluded for being irrelevant to the theme of interest, as they related to subjects such as iodine deficiency, Chernobyl accident, perchlorate treatment, among others. After reading 25 full articles, nine were included in the systematic review, and eight were included in the meta-analysis (Figure 1).

Study characteristics

Of the selected articles, six were cross-sectional [5,8,13,21,23,26], three cohort [22-25], conducted in China, [8,13,21,22,24,26] the United States of America [25] and in East Africa [5], published between 2012 [21] and 2021 [25,26]. The sample size ranged from 144 [26] to 7,190 [8], totaling a sample of 10,736 pregnant women. The mean UIC ranged from 152.6 $\mu\text{g/L}$ [8] to 1241.0 $\mu\text{g/L}$ [23]. TSH concentration ranged from 0.8 mIU/L [4] to 2.9 mIU/L [22,23], of FT3 from 4.0 pmol/L [22] to 4.1 pmol/L [26] and of FT4 from 13.2 pmol/L [5] to 16.2 pmol/L [26], indicating thyroid dysfunction (Table 1).

We point out that the study by Sang (2012) and Chen (2014) are referring to the same sample, so the study groups and results are identical.

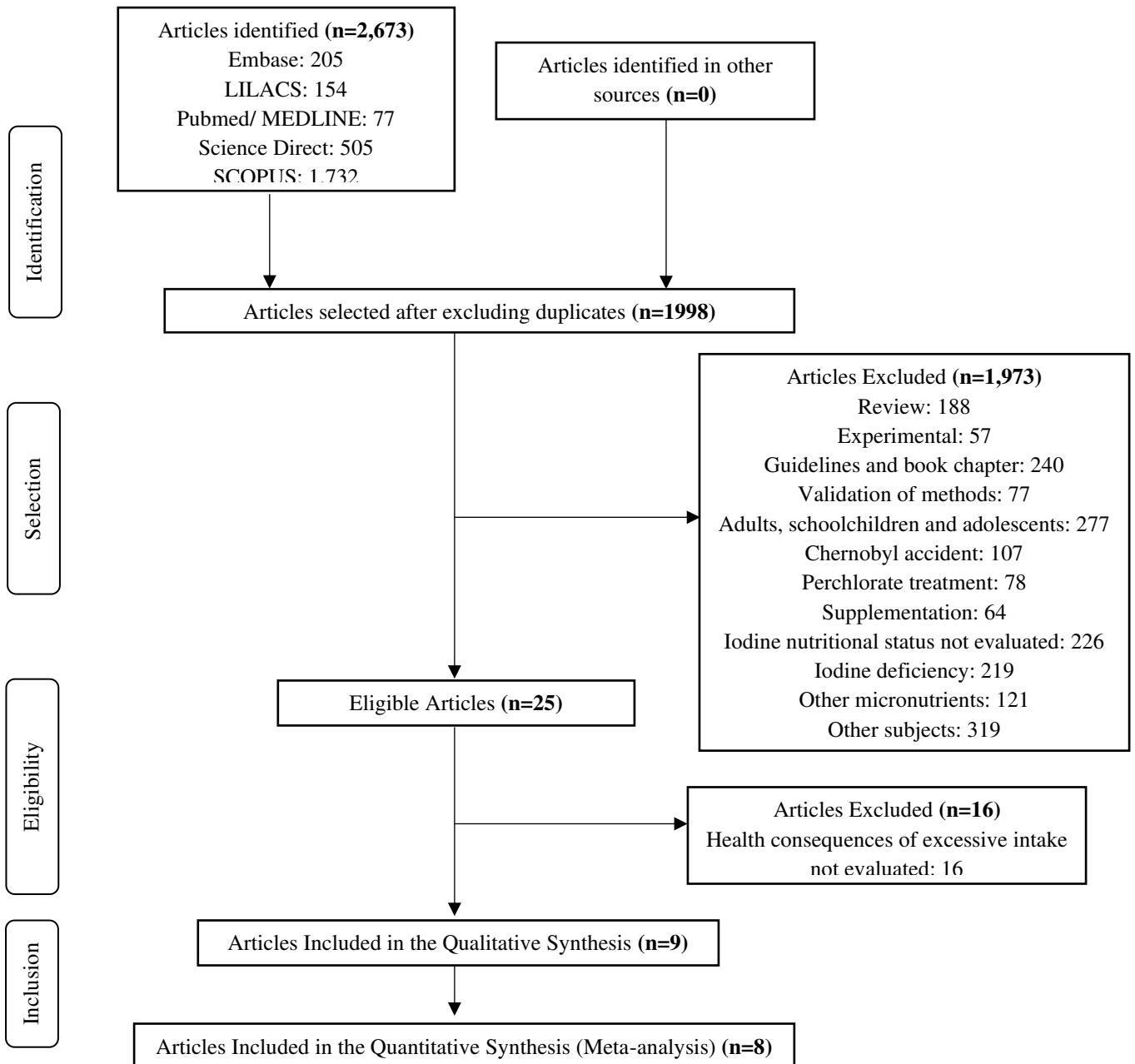


Figure. 1 Flowchart of study selection.^[14]

Source: PRISMA.

Table 1. Main results of the studies selected for the systematic review.

Authors/Year	Country	Design	Population characteristics	Iodine nutritional status	Thyroid function biomarker	Consequences for health
				<i>UIC = µg/L</i>	<i>TSH (mIU/L) / FT3 and FT4 (pmol/L)</i>	
Sang et al., 2012 ²¹	China	Cross-sectional	- <i>Haixing</i> : 210 pregnant women with 27.7 years/ - <i>Tianjin</i> : 174 pregnant women with 28.0 years	- <i>Haixing</i> : 1240.7 84.3% of iodine excess/ - <i>Tianjin</i> : 217.0/ 9.2% of iodine excess	- <i>Haixing</i> : TSH= 2.9; FT3= 4.0; FT4= 13.3/ - <i>Tianjin</i> : TSH= 2.2; FT3= 3.8; FT4= 13.7	- <i>Haixing</i> : 22.9% TD, 20.0% of subclinical hypothyroidism and 1.9% of subclinical hyperthyroidism. - <i>Tianjin</i> : 2.3% of subclinical hypothyroidism.
Du et al., 2014 ²²	China	Cohort	- 300 pregnant women with 26.7 years/ - <i>Control</i> : 300 pregnant women with 29.2 years	- <i>Pregnant women</i> : 1227.9 83.7% of iodine excess / - <i>Control</i> : 951.2/ 80.7% of iodine excess	- <i>Gestantes</i> : TSH = 2.9; FT3 = 4.0; FT4 = 13.5/ <i>Controle</i> : TSH = 3.1; FT3 = 4.7; FT4 = 14.3	- <i>Pregnant women</i> : 22.7% TD, 2.0% of subclinical hypothyroidism and 19.7% of subclinical hyperthyroidism. - <i>Control</i> : 31.0% TD, 0.3% of subclinical hypothyroidism and 27.3% of subclinical hyperthyroidism.
Chen et al., 2014 ²³	China	Cross-sectional	- <i>Haixing</i> : 210 pregnant women with 27.7 years/ - <i>Tianjin</i> : 174 pregnant women with 28.0 years	- <i>Haixing</i> : 1241.0 84.3% of iodine excess/ - <i>Tianjin</i> : 217.0 / 9.2% of iodine excess	<i>Haixing</i> : TSH= 2.9; FT3= 4.0; FT4= 13.3/ - <i>Tianjin</i> : TSH= 2.2; FT3= 3.8; FT4= 13.7	- <i>Haixing</i> : 22.9% TD, 20.0% of subclinical hypothyroidism and 1.9% of subclinical hyperthyroidism. - <i>Tianjin</i> : 2.3% of subclinical hypothyroidism.
Shi et al., 2015 ⁸	China	Cross-sectional	7190 pregnant women with 29.5 years	152.6 / 3.2% of iodine excess	TSH= 2.3; FT4= 15.3	5.7% of subclinical hypothyroidism, 0.9% of hyperthyroidism and 4.4% of hypothyroxinemia.
Farebrother et al., 2018 ⁵	East Africa	Cross-sectional	2.080 individuals: - <i>Kenya</i> : 167 pregnant women with 25.3 years/ - <i>Tanzania</i> : 337 pregnant women with 26.8 years/ - <i>Djibouti</i> : 213 pregnant women with 26 years	- <i>Kenya</i> : 337.0/ - <i>Tanzania</i> : 422.0/ - <i>Djibouti</i> : 265.0 98.3% of iodine excess	- <i>Kenya</i> : TSH=0.8; FT4= 14.2/ - <i>Tanzania</i> : TSH=0.8; FT4= 13.2	- <i>Kenya</i> : 10% of hypothyroxinemia, 0.6% subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism - <i>Tanzania</i> : 15% of hypothyroxinemia, 0.3% of subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism.
Xiao et al., 2018 ²⁴	China	Cohort	1569 pregnant women with 28 years	329.1/ 20.0% of iodine excess	TSH= 1.8; FT4= 15.9	Higher prevalence of macrosomia and birth weight
Liu et al., 2019 ¹³	China	Cross-sectional	360 individuals: - <i>Yangcheng</i> : 68 pregnant women 27.0 years - <i>Pingyao</i> : 74 pregnant women 27.1 years	- <i>Yangcheng</i> : 224.1/ - <i>Pingyao</i> : 814.1/ 52.1% of iodine excess	-	The risk of iodine excess for pregnant women residing in places with high iodine content in the water for more than 5 years is 65.9 times higher.
Kerver et al., 2021 ²⁵	United States of America	Cohort	464 pregnant women with 25 years	176.0/ 1.0% of iodine excess	-	-
Wang et al., 2021 ²⁶	China	Cross-sectional	144 pregnant women with 24 years	810.4/ 47.9% of iodine excess	TSH= 2.2; FT3= 4.1; FT4= 16.2	High iodine content in water and thus excessive iodine nutritional status was positively correlated with systolic blood pressure and negatively correlated with blood glucose level. Furthermore, it was an independent protective factor for hyperglycemia.

GA = gestational age; IUC = iodine urinary concentration; µg/L = micrograms per liter; TSH = Thyroid Stimulating Hormone; mIU/L = milli-international units per liter; FT3 = free triiodothyronine; pmol/L = Picomoles per liter; FT4 = free thyroxine; TD = Thyroid dysfunction. **Source: Candido (2022).

Risk of bias of included studies

The bias risk assessment was performed according to the design of studies that presented low bias risk, with positive responses higher than 70%, indicative of excellent methodological quality. According to the evaluation of the cross-sectional articles, only three studies did not identify confounding factors, strategies for dealing with them and did not clearly define the inclusion criteria. In the cohort study, the authors also did not identify the confounding factors, the strategies to deal with these factors, and did not report the reasons for losses in the follow-up of the pregnant women studied (Figures 2 and 3).

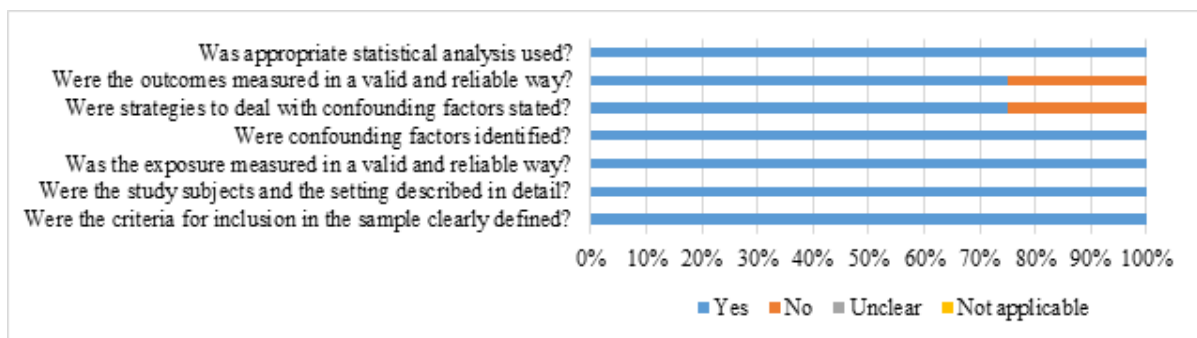


Figure. 2 Bias risk evaluation with the instrument JBI's Critical Appraisal Tools for cross-sectional studies.^[17]

Source: Candido (2022).

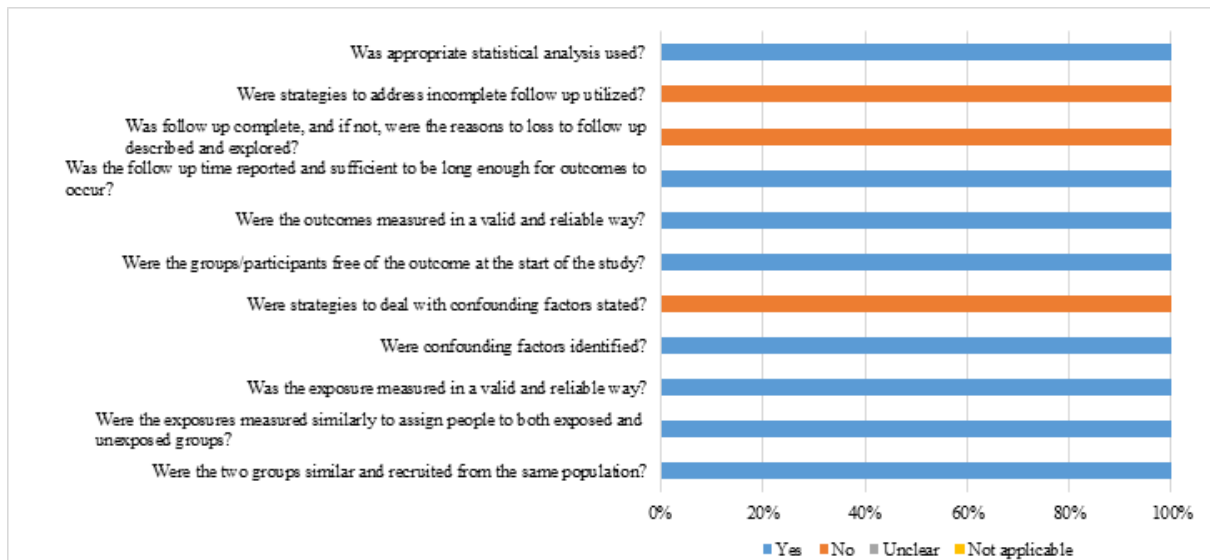


Figure. 3 Bias risk evaluation with the instrument JBI's Critical Appraisal Tools for cohort studies.^[18]

Source: Candido (2022).

Synthesis of results

The studies in this review assessed excessive iodine nutritional status, but different implications were investigated to address the main health outcomes.

During pregnancy, excessive iodine nutritional status is associated with health implications for the mother and fetus. According to the studies, the main health consequences were thyroid dysfunction [24,26], subclinical hypothyroidism [5,8,21-23], clinical hyperthyroidism [8], subclinical hyperthyroidism [5,21-23], and hypothyroxinemia [5,8] (Table 1).

For the meta-analysis, eight studies were included, in which the prevalence of excessive iodine intake during pregnancy ranged from 3.2% [8] to 98.3% [5]. The summarized percentage of excessive consumption of iodine during pregnancy was 52% (95%CI= 0.11-0.92; $I^2 = 99.98\%$; $p = 0.00$). It is noteworthy that the highest prevalence observed was in the study conducted in East Africa: 98% (95% CI = 0.97-0.99) (Figure 4).

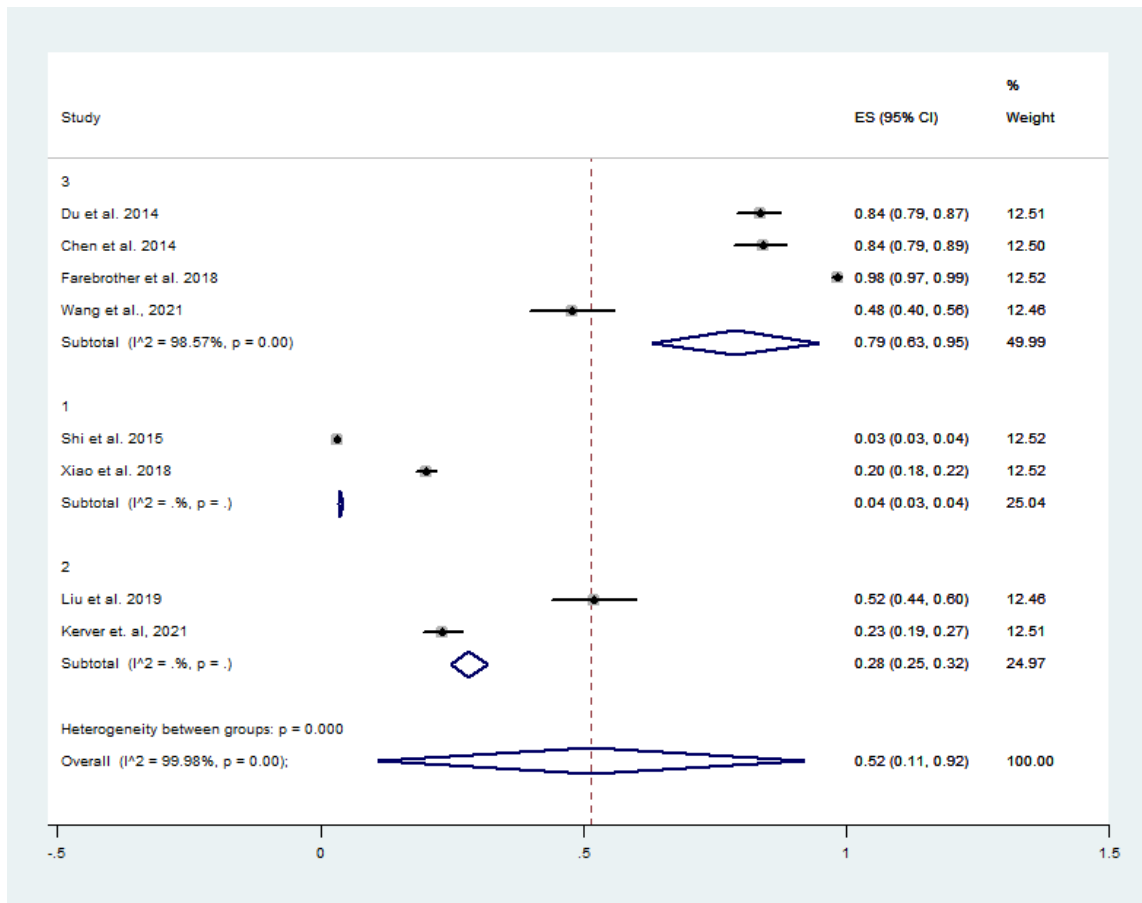


Figure. 4 Summarized percentage of excessive consumption of iodine during pregnancy.

Source: Candido (2022).

According to the funnel plot that addressed publication bias, we observed asymmetry of the studies, confirmed by Egger's intercept and the two-tailed p-value of 0.333 (Figure 5).

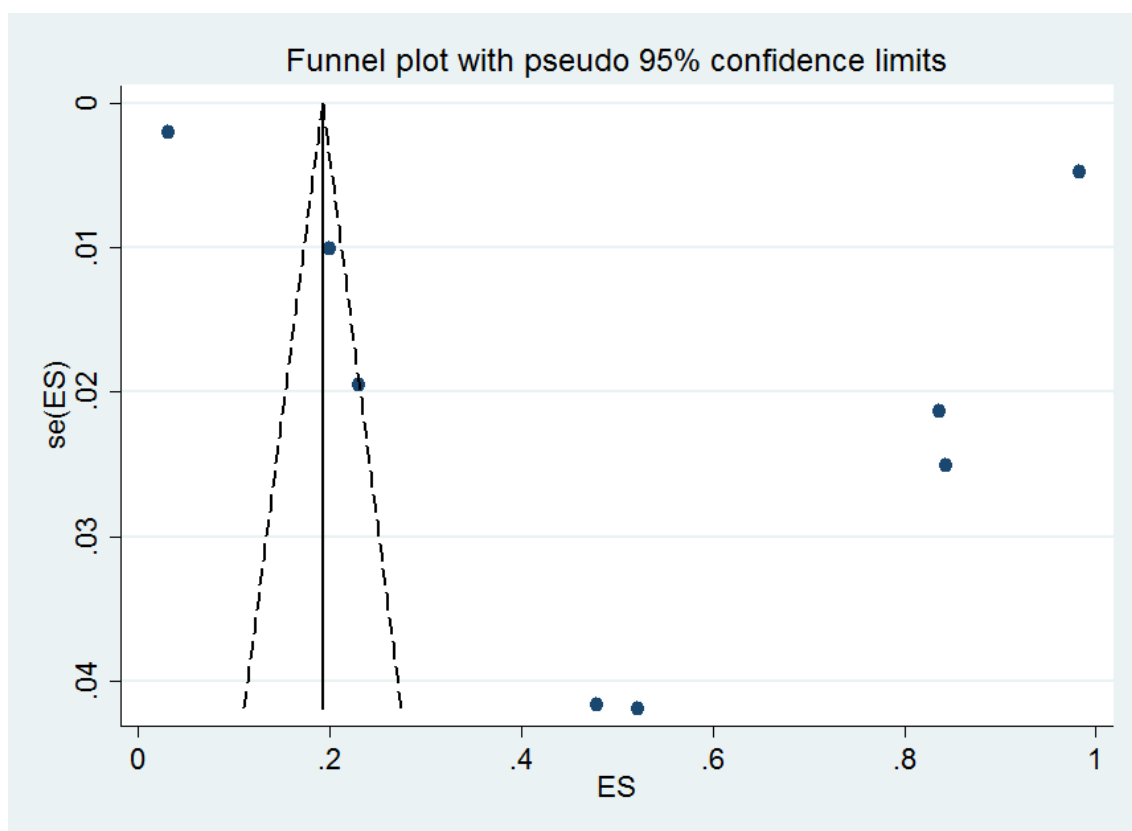


Figure. 5 Funnel plot of the publication bias.

Source: Candido (2022).

Due to the high heterogeneity among the studies, justified by differences in sample sizes and percentages of iodine excess, meta-regression was performed. Initially, in the univariate analysis, only trimester of gestation (second trimester $p=0.247$; third trimester $p = 0.011$) and FT4 ($p= 0.013$) showed p-value inferior to 0.20.

In the multivariate analysis, the third trimester remained significant ($p=0.039$), and so did FT4 (-0.034). Therefore, the further the trimester of gestation, the higher the prevalence of iodine excess, i.e., pregnant women in the third trimester had higher prevalences of iodine excess. FT4, on the other hand, had a negative association with iodine excess (Figure 2).

However, we chose to present only the graph with the trimesters of gestation since this information was present in all studies, while information about FT4 is a numerical variable and was present in only six studies.

DISCUSSION

The summarized prevalence of iodine excess was 52% in the 10,736 pregnant women studied in this systematic review. Excess iodine nutrition during pregnancy was associated with maternal-fetal health consequences. The main implications for pregnant women's thyroid function were hypothyroxinemia, hypothyroidism, and hyperthyroidism. We observed a higher incidence of macrosomia and high birth weight for newborns. In addition, drinking water with high iodine content was an important environmental factor associated with excessive iodine intake.

While there are no reviews assessing the prevalence of iodine excess during pregnancy, a review assessing iodine intake in Africa showed that 40% of Somali school children and women of reproductive age had iodine excess, while 71% of rural adults and refugees in Kenya had excess. [27]

Galván et al. 2020 evaluated 631 Mexican children aged 5 to 12 years who had a mean urinary iodine level of 278.4 mg/L, where 41.8% had values ≥ 300 g/L, i.e., excess. This result differed from the one found in 2000, of 4.3% excess. According to the authors, this increase in prevalence may be due to the high consumption of processed foods combined with iodized salt consumption in urban populations. [28]

Cui et al. (2017) evaluated Chinese children aged 8 to 10 years from 12 provinces at high risk of iodine deficiency and eight provinces and municipalities with excess water iodine and found that 69.7% in 2012, 64.8% in 2013, and 59.8% in 2014 had excess iodine. It is noted that over the years, the prevalence has decreased, but the number remains significant. [29]

However, iodine nutritional status can be affected by many factors and is highly influenced by the geographic characteristics of each locality, which requires caution when comparing percentages.

A review conducted in 2013 assessed the global status of iodine deficiency and excess in children and found that the number of iodine-deficient countries has been decreasing and the number of countries where children presented iodine excess, increasing. In that year, iodine intake was deficient in 30 countries, with nine classified as moderately deficient and 21 as moderately deficient; iodine intake was excessive in 10 countries. [30]

However, 2020 data from the Global Iodine Network (IGN) regarding the Global Iodine Nutrition Assessment, which demonstrates iodine nutrition in the world population based on the assessment of school children, showed that of the 196 countries assessed, 29 countries were classified with insufficient iodine intake, and 14 with excessive intake, the others showed

adequate intake, evidencing successful coverage of the salt iodization policy. The countries diagnosed with excess were: Benin (West Africa), Cameroon (Central Africa), Qatar (Asia), Colombia (South America), Korea (East Asia), Costa Rica (Central America), Djibouti (East Africa), Equatorial Guinea (Central Africa), Honduras (Central America), Solomon Islands (Oceania), Nepal (South Asia), Somalia (East Africa), Trinidad and Tobago (South America), Uganda (East Africa).^[31]

Hence, according to the evidence in the literature, the prevalence of iodine excess is increasing over the years, regardless of age group or physiological group, which creates a public health concern since iodine deficiency still afflicts many countries. On the other hand, the increasing prevalence of iodine excess is worrisome. Therefore, this review will be essential to guide public policies and specific actions for this physiological group considered vulnerable from a biological and nutritional point of view.

Hypothyroidism

Hypothyroidism is characterized by a decrease in the production of the hormones T3 (triiodothyronine) and T4 (thyroxine). This condition can be caused by an anatomical or functional disorder in the thyroid gland or hypothalamus, or by an inflammation called Hashimoto's thyroiditis, or it can be caused by dietary iodine deficiency or excess.^[31] When TSH levels are above the reference range and free thyroxine (FT4) below, clinical hypothyroidism occurs. However, subclinical hypothyroidism occurs when TSH levels are above the reference range and FT4 within the range. Hypothyroxinemia, on the other, is defined when the maternal TSH concentration is adequate and that of FT4 is lower than the reference interval.^[32]

In regions with iodine sufficiency, a chronic autoimmune thyroid inflammation, called Hashimoto's thyroiditis, is the most common cause of clinical hypothyroidism. Other risk factors include subtotal or total thyroidectomy and radioactive iodine therapy. For subclinical hypothyroidism, the leading risk factor is excessive iodine intake.^[33]

In this review, 66.6% (n=6) of the studies reported hypothyroidism in pregnant women. This is because chronic exposure to excessive iodine consumption raises TSH serum levels, resulting in comorbidities for maternal-fetal health. In a 2015 study conducted in China, excessive iodine intake was associated with subclinical hypothyroidism, but the prevalence of thyroid dysfunction was low.^[5] Nevertheless, Shi et al. showed that deficiency and iodine excess were not risk factors for clinical hypothyroidism. However, excessive iodine intake was

associated with a 2.17-times higher risk of developing subclinical hypothyroidism and a 2.85-times higher risk of hypothyroxinemia occurring during pregnancy.^[8]

Excessive iodine nutritional status during pregnancy also affects fetal health, as shown by studies, increasing the risk of subclinical hypothyroidism, miscarriage, stillbirth, and intrauterine growth retardation.^[21-25] Chen et al. observed that the umbilical cord TSH concentration was higher in male infants and those born to mothers with subclinical hypothyroidism ($\beta= 0.36$; 95%CI: 0.03 to 0.17) and living in areas with high iodine content in water ($\beta= 0.29$; 95%CI: 0.16 to 0.25).^[23]

The occurrence of hypothyroidism can be attributed to the fact that the fetus can absorb and accumulate iodine from the amniotic fluid through the skin or gastrointestinal tract. In addition, during the first weeks of life, the fetus does not yet have a fully formed and active thyroid gland, so it depends on the maternal gland to produce its thyroid hormones.^[21] Considering that the mother has indiscriminate production of these hormones due to excess iodine, negative results for fetal health occur.^[23]

In the study by Xiao et al the incidence of macrosomia was significantly higher in the more than adequate and excessive group (12.42 vs. 9.79%, $p<0.05$). And more than adequate and excessive iodine nutritional status was an independent risk factor for macrosomia (OR = 1.917, CI = 1.128-3.256, $p=0.016$). In this case, it is necessary to consider that the thyroid gland is underactive, and the metabolism becomes slow, favoring weight gain, which, when excessive, also has consequences for the health of the newborn. Therefore, the occurrence of macrosomia may have a multifactorial cause.^[24]

Thus, to prevent thyroid diseases during pregnancy, periodic tests should be performed for early diagnosis and effective treatment to minimize the damage caused to health.

Hyperthyroidism

Hyperthyroidism is characterized by overproduction of the hormones T3 (triiodothyronine) and T4 (thyroxine). The triggering of hyperthyroidism can occur due to excess iodine present in some medications, the appearance of nodules in the gland, faster functioning of the thyroid or the intake of thyroid hormones. The most common cause of hyperthyroidism is Graves' disease, which occurs when the immune system begins to produce antibodies that attack the thyroid gland itself. In addition, thyrotoxicosis is the clinical condition in which excess thyroid hormones present in the tissues cause systemic clinical manifestations. When TSH values are below reference values and FT3 and FT4 values are high, clinical

hyperthyroidism occurs. However, when TSH values are low but FT3 and FT4 levels are within the reference range, this indicates subclinical hyperthyroidism.^[34]

Excessive long-term iodine intake can harm the human body and increase the prevalence of clinical and subclinical hyperthyroidism during pregnancy. In addition to affecting thyroid function, hyperthyroidism also affects autoimmune thyroid function. In this case, the maternal body may develop immune rejection to fetuses, abortions, premature births, and defects in brain formation may occur.^[4]

The prevalence of hyperthyroidism ranged from 0.6% to 19.7% in the included studies, a relatively low percentage, which can be justified by the fact that the thyroid gland, when healthy, has good tolerance to excessive iodine intake.^[5] This is due to the escape of the Wolff-Chaikoff effect, which implies a decrease in the synthesis of thyroid hormones through the production of inhibitory substances that have peroxidase activity.^[4]

The Wolff-Chaikoff effect in most individuals is acute; thus, the reduction in thyroid hormone production is only transient. In rats, this adaptation is associated with decreased expression of sodium/iodide symporter (NIS), which is present in the basolateral membrane of follicular thyroid cells. Thus, the lower concentration of iodine in the body leads to decreased levels of iodized substances, which instill the synthesis of thyroid hormones, resuming normal production. Nonetheless, in pregnant women with thyroid follicular cell disorders, excessive exposure to iodine may induce thyroid dysfunction, which may be transient or permanent.^[4]

Hyperthyroidism is a chronic disease that is usually associated with Graves' disease, which is an autoimmune disease in which the body itself produces antibodies against the thyroid. Besides Graves' disease, hyperthyroidism can also result from excessive iodine intake, overdosage of thyroid hormones, or occur due to the presence of a thyroid nodule. Among its main health consequences are tachycardia, exophthalmos, anxiety, insomnia, hand tremors, excessive sweating, swelling of the legs and feet that cause discomfort throughout pregnancy. Early screening and proper treatment are crucial to promote quality of life for pregnant women and their children.^[29]

Environmental Factor

Water was an environmental factor that strongly influenced the excessive iodine nutritional status. In China, unlike other places in the world, the major public health issue is iodine excess, not deficiency; thus, salt iodization is voluntary and has low coverage, and the use of iodized salt is prohibited in areas where water has a high iodine content.^[13]

Regions classified with iodine excess are rainy, and close to the sea, which may be related to seawater floods that deposit iodine in the soil. Furthermore, the release of iodine depends on the acidity and composition of the soil, as these will determine whether the iodine will be in the form of iodide or iodate, which has a lower solubility in water. On the other hand, iodine concentration in groundwater is usually low because it is not influenced by seawater aeration. Therefore, the concentration of iodine in water is influenced by climatic, seasonal, geographical, and soil conditions when contaminated by chemical fertilizers or by sea. [35]

In this review, studies in China showed that pregnant women living in places with high iodine content in water were more likely to have excess iodine. [13,21,26] Chinese studies indicate high iodine content in drinking water, usually above 300 µg/L, which may lead to extreme excess iodine in population groups. Therefore, local authorities are studying treatments to remove excess iodine from water to achieve the adequacy of nutritional status of the population. [36]

High iodine concentration in water was a risk factor for subclinical hypothyroidism. Liu and colleagues showed that the risk of iodine excess for pregnant women living in places with high iodine content in water for more than 5 years is 65.9 times higher. [13] Furthermore, Sang et al. observed that the leading risk factor for subclinical hypothyroidism was living in regions with high iodine content in water (Odds ratio= 41.82; 95%CI: 6.63 to 263.69; $p < 0.001$). According to the study's authors, drinking water with high iodine content predisposes to an excessive nutritional status and, therefore, disorders are expected to affect the body. Considering that the pregnant women were euthyroid, this thyroid dysfunction was due to external factors such as food and water intake. Therefore, pregnant women living in these areas should periodically monitor their thyroid function, even with negative thyroid antibodies. [21]

Furthermore, in the study by Wang and colleagues, pregnant women who lived in areas with high iodine content in the water had higher systolic blood pressure and FT4 and, on the other hand, a lower blood glucose level. According to the authors, this may have occurred due to lifestyle, sleep routine, and eating habits, and they point out that the other factors need to be further studied. [26]

Strengths and limitations

The strengths of this systematic review were the inclusion of studies with representative sample size, low risk of bias, recently published in high-impact journals. As limitations, in the meta-analysis, two studies had no FT4 data, two had no TSH data, and five studies had no FT3

data, which prevented the inclusion of all nine studies in the analysis. In addition, there was heterogeneity among the results and among the methods used to estimate urinary iodine concentration in the included papers. Ideally, a meta-analysis should include at least ten studies; however, there are studies in the literature that perform this analysis from five studies.

Furthermore, we included studies conducted only in China, the United States, and East Africa, limiting the global representation of the systematic review. However, excessive iodine nutritional status in these regions is expected due to the dietary habit's characteristic of these places and water and soil contamination with fertilizers containing high iodine content. We emphasize that in other parts of the world, the problems concern the implications caused by iodine deficiency, which differs from the focus of this study.

Final considerations

The summary prevalence of iodine excess was 52%, with high heterogeneity among the studies that was explained by trimester of gestation and FT4 level; therefore, the longer the trimester of gestation and the lower the FT4, the higher the prevalence of iodine excess. Furthermore, as shown in the studies, this excess affects fetal development and mothers' and children's current and future quality of life. Therefore, there is a need to develop strategies that help prevent and monitor iodine excess during pregnancy to guide the development of effective public policies.

Supplementary Materials: The following are available online at www.mdpi.com/xxx/s1, Appendix A PRISMA checklist and Appendix B Search strategy.

REFERÊNCIAS

1. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi Yarandi R, Azizi F. Maternal Urinary Iodine Concentration and Pregnancy Outcomes in Euthyroid Pregnant Women: a Systematic Review and Meta-analysis. **Biol Trace Elem Res.** 2020; 197(2):411–20.
2. Ashabi A, Heydari SA, Monjazebe Marvdashti L, Kaviani Z, Abdolshahi A. Iodized Salt: Assessment of Nutritional Status, Iodine Intake and Iodine Exposure. **Journal of Chemical Health Risks.** 2021 Jul 1;11(3):245-53.
3. Diário Oficial da União. **Lei No 1.944 de 14 de agosto de 1953.** Seção 1. 1953 [cited 2020 Oct 22]. p. 14345. Available from: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1950-1959/lei-1944-14-agosto-1953-372447-publicacaooriginal-1-pl.html>.
4. Leung A, Braverman L. Consequences of Excess. **Nat Rev Endocrinol.** 2014; 10 (3):136–42.
5. Farebrother J, Zimmermann MB, Abdallah F, Assey V, Fingerhut R, Gichohi-Wainaina WN, et al. Effect of Excess Iodine Intake from Iodized Salt and/or Groundwater Iodine on Thyroid Function in Nonpregnant and Pregnant Women, Infants, and Children: A Multicenter Study in East Africa. **Thyroid.** 2018; 28 (9):1198–210.
6. Institute of medicine. Summary Tables, Dietary Reference Intakes. **Diet Ref Intakes Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fat Acids, Cholesterol, Protein, Amin Acids.** 2005; 1319–31. Available from: https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/SummaryTables.pdf
7. Moreira A, Neves J, Vilarinho L, Osório R, Oliveira P, Costeira M. Hipotiroxinemia em recém-nascidos pré-termo. **Acta Pediátrica Port.** 2010; 41 (3):117.
8. Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, et al. Optimal and Safe Upper Limits of Iodine Intake for Early Pregnancy in Iodine-Sufficient Regions: A Cross-Sectional Study of 7190 Pregnant Women in China. **J Clin Endocrinol Metab.** 2015 Apr [cited 2017 Sep 14]; 100 (4):1630–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-3704>
9. Corcino CM, Berbara TMBL, Saraiva DA, De Moraes Nadoes, Schtscherbyna A, Gertrudes LN, et al. Variation of iodine status during pregnancy and its associations with thyroid function in women from Rio de Janeiro, Brazil. **Public Health Nutr.** 2019; 22 (7):1232–40.
10. Creswell J Eastman, Gary Ma, Mu Li. Optimal Assessment and Quantification of Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation: Laboratory and Clinical Methods, Controversies and Future Directions Creswell. **Nutrients.** 2019; 11 (2378):1–18.
11. Habimana L, Twite KE, Daumerie C, Wallemacq P, Donnen P, Kalenga MK, et al. High prevalence of thyroid dysfunction among pregnant women in lubumbashi, Democratic Republic of Congo. **Thyroid.** 2014; 24 (3):568–75.

12. Salman Jasim H, Khalid Shafeeq N, Abass EA. Vitamin D Level and its Relation with the Newly Diagnosed Diabetic Neuropathy in Women with Hypothyroidism. **Archives of Razi Institute**. 2022 Jun 1;77(3):1139-45.
13. Liu L, Liu J, Wang D, Shen H, Jia Q. Effect of Urinary Iodine Concentration in Pregnant and Lactating Women, and in Their Infants Residing in Areas with Excessive Iodine in Drinking Water in Shanxi Province, China. **Biol Trace Elem Res**. 2019; 193 (2):326–33.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG e o Grupo PRISMA. Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises: a declaração PRISMA. **Ann Intern Med**. 2009; 151: 264-9.
15. WHO. **Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination**. World Heal Organ (WHO), Geneva. 2007; 3: 1–107. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43781/1/9789241595827_eng.pdf
16. Lopes HJ de J. Função tireoidiana: Principais testes laboratoriais e aplicações diagnósticas. **Analisa**. 2002; 0–29. Available from: [file:///D:/Downloads/\[2\] FunçãoTireoidiana.pdf](file:///D:/Downloads/[2] FunçãoTireoidiana.pdf)
17. Joanna Briggs Institute (JBI). **Checklist for Analytical Cross Sectional Studies**. Joanna Briggs Inst Crit Apprais tools use JBI Syst Rev. 2017; Available from: www.joannabriggs.org.
18. Joanna Briggs Institute (JBI). **Checklist for Cohort Studies**. 2017; Available from: https://joannabriggs.org/critical_appraisal_tools.
19. Costa AB, Zoltowski APC, Koller SH, Teixeira MAP. Construção de uma escala para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. **Cienc e Saude Coletiva**. 2014; 20 (8):2441–52.
20. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. **BMJ**. 2011; 343 (7818):1–8.
21. Sang ZN, Wei W, Zhao N, Zhang GQ, Chen W, Liu H, et al. Thyroid dysfunction during late gestation is associated with excessive iodine intake in pregnant women. **J Clin Endocrinol Metab**. 2012; 97 (8):1363–9.
22. Du Q, Zhu H, Yao L. Thyroid function: comparison of women in late pregnancy with control women of reproductive age in regions of dietary iodine excess. **Asia Pac J Public Health**. 2014; 25 (4):36S-42S.
23. Chen W, Sang Z, Tan L, Zhang S, Dong F, Chu Z, et al. Neonatal thyroid function born to mothers living with long-term excessive iodine intake from drinking water. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2014; 83 (3):399–404.
24. Xiao Y, Sun H, Li C, Li Y, Peng S, Fan C, et al. Effect of Iodine Nutrition on Pregnancy Outcomes in an Iodine-Sufficient Area in China. **Biol Trace Elem Res**. 2018; 182 (2):231–7.

25. Kerver JM, Pearce EN, Ma T, Gentchev M, Elliott MR, Paneth N. Prevalence of inadequate and excessive iodine intake in a US pregnancy cohort. **Am J Obstet Gynecol.** 2021; 224 (82):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.052>
26. Wang D, Wan S, Liu P, Meng F, Zhang X, Ren B, et al. Relationship between excess iodine, thyroid function, blood pressure, and blood glucose level in adults, pregnant women, and lactating women: A cross-sectional study. **Ecotoxicol Environ Saf.** 2021; 208:111706.
27. Saha S, Abu BAZ, Jamshidi-Naeini Y, Mukherjee U, Miller M, Peng LL, et al. Is iodine deficiency still a problem in sub-Saharan Africa? A review. **Proc Nutr Soc.** 2019; 78 (4): 554–66.
28. Galván M, Fernández Cortés TL, Suárez-Diéguez T, López-Rodríguez G. Iodine nutritional status in urban and rural Mexican schoolchildren. **Endocrinol Diabetes Nutr.** 2020 Apr;67(4):228-234.
29. Cui SL, Liu P, Su XH, Liu ShJ. Surveys in Areas of High Risk of Iodine Deficiency and Iodine Excess in China, 2012-2014: Current Status and Examination of the Relationship between Urinary Iodine Concentration and Goiter Prevalence in Children Aged 8-10 Years. **Biomed Environ Sci.** 2017 Feb;30(2):88-96. doi: 10.3967/bes2017.012.
30. Zimmermann MB. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013. **Endocr Pract.** 2013 Sep-Oct;19(5):839-46. doi: 10.4158/EP13180.RA.
31. Iodine Global Network. **Global Scorecard of Iodine Nutrition in 2020.** Iodine Glob Netw. 2020; (26):1–14. Available from: <https://www.ign.org/scorecard.htm>
32. Persani L. Central hypothyroidism: Pathogenic, diagnostic and therapeutic challenges. **J Clin Endocrinol Metab.** 2012; 97 (9):3068–78.
33. Shan Z, Teng W. Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy. **Endocrine.** 2019; 66 (1):35–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-02044-2>
34. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. **Gland Surg.** 2020; 9 (1):124–35.
35. Manousou S, Stål M, Eggertsen R, Hoppe M, Hulthén L, Filipsson Nyström H. Correlations of water iodine concentration to earlier goitre frequency in Sweden - An iodine sufficient country with long-term iodination of table salt. **Environ Health Prev Med.** 2019; 24 (1):1–8.
36. Lv, S., Wang, Y., Xu, D., Rutherford, S., Chong, Z., Du, Y., ... & Zhao, J. Drinking water contributes to excessive iodine intake among children in Hebei, China. **European journal of clinical nutrition.** 2013; 67(9), 961-965.
37. Parada, CMGL. Women's health in pregnancy, childbirth, and the puerperium: 25 years of recommendations from international organizations. **Brazilian Journal of Nursing.** 72 (2019): 1-2.

4.1.2. Artigo 2: Effects of iodine supplementation on thyroid function parameter: systematic review and meta-analysis.

Aline Carare Candido, Francilene Maria Azevedo, Débora Letícia Frizzi Silva, Sarah Aparecida Vieira Ribeiro, Sylvia do Carmo Castro Franceschini.

Artigo publicado na revista *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, fator de impacto 3.755.

ABSTRACT

Background: Supplementation is an alternative with potential benefits for the prevention of iodine deficiency in pregnancy. **Objective:** To evaluate the effects of iodine supplementation on maternal thyroid hormone concentrations and iodine status during and/or before pregnancy.

Methods: The review was conducted based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). The search was conducted in the databases: Cochrane, Embase, Pubmed/MEDLINE and Scopus. Studies involving pregnant women of all trimesters who received oral iodine supplementation were included. Study selection was performed in the Rayyan program. Risk of bias was assessed by the Joanna Briggs Institute tool. Meta-analysis was performed in R software version 4.0.4. **Results:** Eleven articles with low and moderate risk of bias were included. According to the results of the meta-analysis, supplementation of 200 µg/day of iodine was able to change urinary iodine concentration during pregnancy, thus contributing to adequate intake. When evaluating the period when the intervention started, the best time to start supplementation was prior to pregnancy or in early pregnancy. **Conclusion:** Daily iodine supplementation had satisfactory effects on iodine status and maternal thyroid hormone concentrations. Although supplementation with 200 µg showed positive effects on iodine status in pregnancy, some studies showed no effect. **Prospero Registration:** CRD42021249307

(https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=249307).

Keywords: Iodine, Pregnancy, Maternal Health, Dietary Supplement.

INTRODUCTION

Iodine is an essential micronutrient for the synthesis of thyroid hormones that are important for growth and neurocognitive development in the fetal period. During pregnancy, there is an increase in iodine clearance, resulting in a plasma deficit that, together with physiological and nutritional changes, exposes pregnant women to an increased risk of iodine deficiency^[1,2]. Thus, to maintain maternal and fetal euthyroidism, iodine requirements increase by approximately 65%, consequently, the recommended daily intake of iodine during pregnancy is 250 µg^[3,4].

Iodine deficiency in pregnancy can cause goiter, hypothyroidism, miscarriage, and may have adverse consequences for infant neurodevelopment, such as cretinism and retardation of neuropsychomotor development in more severe cases. Due to this public health problem, different policies have been implemented^[5]. The policy of universal salt iodization is recommended in all deprived areas to ensure adequate iodine intake in the entire population^[3].

In addition, some countries, such as Russia, Australia, New Zealand, Denmark and the Netherlands, have adopted bread fortification, which is done through the mandatory use of iodized salt in industrially produced bakery products^[6,7]. Cow's milk is also an important source of iodine in northern European countries, the United Kingdom and the United States, where mineral fortification of forage has become mandatory to improve animal health^[7-9]. And water that is fortified with iodine in Central Africa, Central Asia, Europe, Thailand, and Italy^[6].

Currently, severe iodine deficiency is relatively rare, due to the success of the salt iodation program and the fortification of foods with iodine. But although progress has been made, mild and moderate iodine deficiency is still very prevalent^[10,11,12].

The National Health and Medical Research Council of Australia and New Zealand, the American Thyroid Association, and the European Thyroid Association recommend daily supplementation with 150 µg/day of potassium iodide during pregnancy^[13-15]. However, the World Health Organization recommends supplementation during pregnancy only in settings with low salt iodination policy coverage, with doses of 250 µg/day or a single dose of 400 mg/year^[3,16].

Although supplementation is an alternative with potential benefits for the prevention of iodine deficiency, it is unclear whether iodine supplementation should be adopted during pregnancy, even in settings where iodized salt is available. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effects of iodine supplementation on maternal thyroid hormone concentrations and iodine status during and/or before pregnancy.

METHODS

Protocol and Registry

The review was conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)^[17] and was registered in International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under number CRD42021249307.

Search Strategy

To define the guiding question, the PECOS strategy (Patient or Problem, Intervention, Control or Comparison, Outcomes and Study Type) was adopted, where the population (P) was pregnant women, the intervention (I) was oral iodine supplementation, the (C) control group and intervention or no comparison (O) was the iodine status of pregnant women. And study design (S) we considered studies observational, nonrandomized and/or non-controlled studies, and randomized clinical trials; we included all types of study design to maximize information on the effect of iodine supplementation in pregnancy. Thus, the guiding question of the study was “Will the use of iodine supplementation during pregnancy and/or before pregnancy beneficially affect a woman's iodine status and health outcomes?”

The survey was conducted in July 2021 and updated in July 2023, independently by three researchers (ACC; DLF; FMA), in English and without restrictions on the publication period. The electronic databases consulted were Cochrane, Embase, Pubmed/MEDLINE, and Scopus. The descriptors were selected from the Medical Subject Headings (MeSH) and the Health Science Descriptors (DeCS), combining the use of the Boolean operators AND, OR NOT. Finally, we complemented the database searches with additional searches in the journal and on clinical trial registration sites such as REBEC (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos) and Clinical Trials. In addition, cross-references in the list of published articles were also consulted.

Study Selection and Data Extraction

Study selection was performed using the Rayyan program^[18] independently and standardized by two authors (ACC and FMA). Disagreements were resolved by

consensus or by consultation with a third author (DLF). Titles and abstracts were read first, and then the full articles were read.

Studies conducted with pregnant women of all trimesters, who received oral iodine supplementation at any dose, regimen, and type that could be iodine-only supplements or iodine as part of multivitamin/mineral tablets or as iodized salt) were included. Studies were not included if the pregnant women had thyroid disease; articles that did not evaluate the benefits and harms of supplementation and did not provide information on dose and period of use; articles concerning other micronutrients and subjects, as well as case reports, guidelines, narrative reviews/commentary articles, and other systematic reviews or meta-analyses.

The main outcome was the effects of iodine supplementation on maternal health as diagnosed by Urinary Iodine Concentration (UIC) and for maternal thyroid function, such as Thyroid Stimulating Hormone (TSH); Thyroxine (T4); Thyroglobulin (Tg) concentration; Free Triiodothyronine (FT3); Free Thyroxine (FT4); thyroid volume; and any other relevant thyroid effects.

For the qualitative synthesis, the following information was extracted from the studies: authors, year of publication, study location and design, population characteristics, dose, dose and the type of supplementation, biomarker evaluated, the main results and conclusions about the effects of iodine supplementation on maternal health.

Bias Risk Assessment

The risk of bias was assessed by the critical appraisal tool recommended by the Joanna Briggs Institute (JBI). Methodological quality assessment was performed independently by two researchers (ACC and FMA) using the cohort^[19], randomized controlled trial^[20] and cross-sectional^[21]. Questions were answered with "yes", "no", "unclear" or "not applicable".

The cut-off point suggested by Costa et al. (2015)^[22] was adopted for the risk of bias classification, where the percentage of affirmative ("yes") responses $\geq 70\%$ is considered low risk of bias, between 50 to 69% moderate, and $\leq 49\%$ high. The risk of bias was not used as an inclusion criterion.

Statistical Analysis

Meta-analysis was performed in R software (RStudio) version 4.0.4. The results were summarized in a graph with the forest function¹⁹. Heterogeneity between studies was assessed

by Cochrane's Q (χ^2 p <0.10) and quantified by I². Values of 25%, 50% and 75% were considered as low, moderate and high heterogeneity, respectively [19].

The meta-analysis included seven studies that provided measures of central tendency and dispersion of UIC in pregnant women. The articles that provided median as a measure of central tendency and interquartile range or minimum and maximum as a measure of dispersion were evaluated in a first step by a meta-analysis of the data with the metacont function, the values of mean and standard deviation (SD) estimated in this meta-analysis were entered into the database for systematization of all studies.

The difference in the mean and maternal SD values of UIC between the control and intervention groups was evaluated using the metacont function of the meta package.

RESULTS

Study Selection

The database search resulted in 1367 studies and the reverse search resulted in no articles. We identified 178 duplicates that were removed. After reading the titles and abstracts, we excluded 1158 articles, considered irrelevant to the topic of interest. After reading 31 full articles, 11 were included for the qualitative synthesis and seven for the meta-analysis (Figure 1).

Characteristics of the studies

The year of publication of the articles ranged from 2009^[23] to 2022^[24]. Randomized controlled [3,23,25–30], cohort^[31] and cross-sectional^[24,32] studies were included. In total, 3131 pregnant women were supplemented in the included studies. As for capsules, the supplemented dosage ranged from 150 µg/day^[26,28,30,32] to 300 µg/day^[23,25] (Table 1).

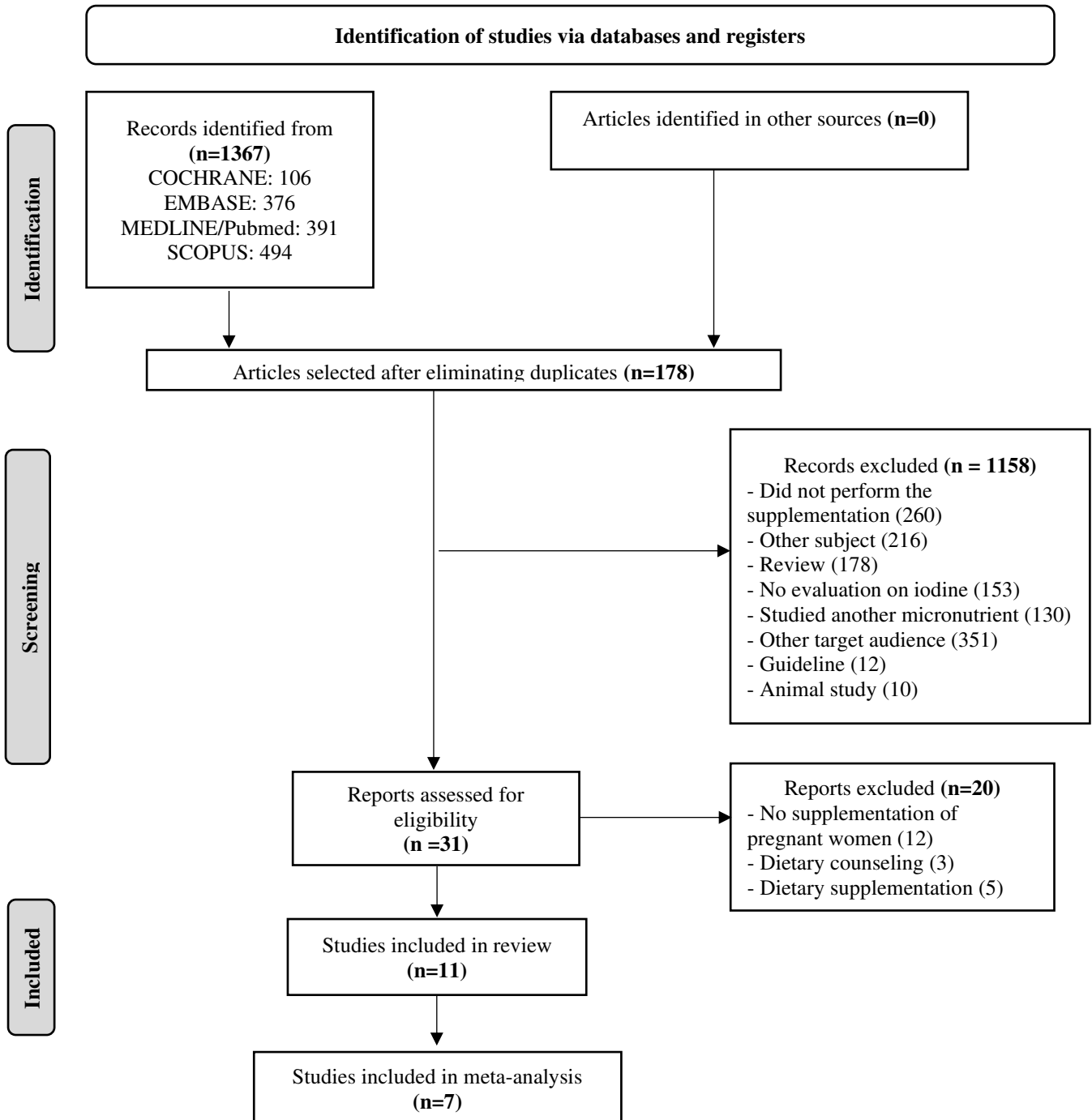


Fig. B.1. Flowchart of article selection.

Source: PRISMA 2021¹⁷.

Table A.1. Main results of the studies selected for the systematic review.

Authors/ Year	Country/ Design	Population characteristics	Dosage/Type of supplementation	Biomark ers of thyroid function and iodine status	Main results	Effect of supplementation
Velasco et al., 2009 ²³	Spain/ Randomize d Controlled Trial	<u>Intervention group</u> : 102 pregnant women before the 10th week of pregnancy and 31 pregnant women after the 10th week. <u>Control group</u> : 61 pregnant women in the last month of pregnancy.	<u>Intervention group</u> : 300 µg/day of potassium iodide. <u>Control group</u> : placebo.	UIC, TSH, Tg, FT3, FT4.	UIC in the intervention group was adequate and in the control group, poor. TSH, FT4, and FT3 were higher in the control group. In women with higher levels of UIC, the reduction of FT4 was less.	Iodine supplementation reduced the usual drop in FT4 during pregnancy.
Santiago et al., 2013 ²⁵	Spain/ Randomize d Controlled Trial	<u>Intervention group</u> : 93 pregnant women before the 10th week of pregnancy. <u>Control group</u> : 38 pregnant women before the 10th week of pregnancy.	<u>Group 1</u> : placebo= 38 pregnant = iodized salt. <u>Group 2</u> : 200 µg/day of potassium iodide= 55 pregnant. <u>Group 3</u> : 300 µg/day of potassium iodide= 38 pregnant.	UIC, TSH, FT3, FT4, thyroid volume.	No differences were found in TSH, FT4, FT3, or thyroid volume between the three groups.	Iodine supplementation was not associated with improved maternal thyroid function.
Sukkhaja iwaratkul et al., 2014 ³¹	Thailand / Cohort	1508 pregnant women 833 pregnant women in the first trimester, 597 in the second trimester and 162 in the third trimester, of these 325 dot not avaiable.	Pregnant women in the second and third trimesters were divided into 2 groups: Supplemented group (n = 218) with 200 µg/day of iodine and unsupplemented group (n = 270).	UIC	The overall median (range) UIC was 170.6 (7.7 to 1499.3) µg l ⁻¹ , indicating adequate iodine status. The supplemented group had the median UIC higher than the unsupplemented group (196.5 vs 161.1 µg l ⁻¹), however, both values are adequate.	Supplementation with iodine tablets during pregnancy was effective in improving iodine status. Therefore, in moderately deficient areas, supplementation would be a good strategy.
Zhou et al., 2015 ²⁶	Australia and New Zealand/ Randomize d Controlled Trial	<u>Intervention group</u> : 29 pregnant women before their 20th week of pregnancy. <u>Control group</u> : 30 pregnant women before the 20th week of pregnancy.	<u>Intervention group</u> : 150 µg/day of potassium iodide. <u>Control group</u> : placebo.	UIC, TSH, Tg, FT3, FT4.	UIC increased up to 36 weeks only in the intervention group.	Iodine supplementation in pregnancy did not result in improved maternal thyroid function.
Katko et al., 2017 ³²	Hungary/ Cross- sectional	160 pregnant women from 16 weeks gestation onward.	80 pregnant women received <150 µg iodine/day and 80 pregnant women received ≥150 µg iodine/day.	UIC, UIC/Cr, TSH, Tg.	The Tg showed mild iodine deficiency in both groups. TSH concentrations were higher in the group with ≥150 µg/day. Iodine supplementation ≥150 µg/day, resulted in higher UIC and UIC/Cr, regardless of its duration.	Supplementation was effective in improving iodine status during pregnancy.
Gowachir apant et al., 2017 ³	Thailand and India/ Randomize d Controlled Trial	<u>Intervention group</u> : 412 pregnant women up to the 14th week of pregnancy. <u>Control group</u> : 420 pregnant women up to the 14th week of pregnancy.	<u>Intervention group</u> : 200 µg/day of potassium iodide. <u>Control group</u> : placebo.	UIC, Tg, TSH, T4.	There was no difference in thyroid function markers, but free and total T4 were higher in the intervention.	Daily iodine supplementation in pregnancy had no effect on maternal thyroid function.

** UIC: Urinary Iodine Concentration. T4: Thyroxine. TSH: Thyroid Stimulating Hormone. FT3: Triiodothyronine Free. FT4: Thyroxine Free. Tg: Thyroglobulin. UIC/Cr: Creatinine Normalized Urinary Iodine Concentration. **Source:** Candido (2023).

Table A.1. Main results of the studies selected for the systematic review (Continued).

Authors/ Year	Country/ Design	Population characteristics	Dosage/ Type of supplemen- tation	Biomarkers of thyroid function and iodine status	Main results	Effect of supplementation
Censi et al., 2019 ²⁷	Italy/ Randomized Controlled Trial	<u>Intervention group:</u> 52 pregnant women before 12 weeks gestation. <u>Control group:</u> 38 pregnant women before the 12th week of gestation.	<u>Intervention group:</u> 225 µg/day of potassium iodide. <u>Control group:</u> placebo.	Recruitment (T0), second (T1) and third trimesters (T2), and 8 weeks postpartum (T3) serum UIC, TSH, FT3 and FT4, Tg, and urine creatinine were measured.	UIC/creatinine was higher in supplemented women at T1 and T2. Tg levels were lower at T1 and T2 and in the intervention group at T2. There was a negative correlation between Tg and UIC/creatinine.	Iodine supplementation was not harmful and helps prevent thyroid hyperstimulation.
Tinna et al., 2020 ²⁸	Thailand/ Randomized Controlled Trial	<u>128 pregnant women from the first trimester (< 13 + 6 weeks).</u> <u>Intervention group:</u> 68 pregnant women. <u>Control group:</u> 60 pregnant women.	<u>Intervention group:</u> Triferdine, 150 µg iodine/day, from the second trimester until delivery. <u>Control group:</u> placebo.	UIC measurement: Spot urine samples were collected in the first trimester (gestational age of ≤13 + 6 weeks) and at delivery.	In the first trimester, the median UIC in the control group was lower. The median UIC levels in the third trimester were not different. The iodine level above the requirement was higher in the control (47.1%). Women in the intervention group (41.4%) who had iodine insufficiency in the first trimester developed iodine above requirement.	The supplementation is effective in preventing iodine deficiency, but the evidence suggested that caution is needed to avoid over-supplementation.
Manousou et al., 2021 ³⁰	Sweden / Randomized Controlled Trial	<u>Intervention group:</u> At inclusion: 100 pregnant women; second trimester: 81 and third trimester 68 pregnant women. <u>Control group:</u> At inclusion: 110; second trimester: 90 and third trimester 65 pregnant women.	<u>Intervention group:</u> multivitamin containing 150 µg of iodine. <u>Control group:</u> multivitamin without iodine.	UIC, UIC/Cr, TSH, Tg, FT4.	At baseline, the intervention and control groups had similar median UIC -IQR: 110 µg/L and 111 µg/L. The intervention group achieved iodine sufficiency. They also had higher median UIC and lower Tg compared to the control group during the second and third trimester, while thyroid hormones and neonatal TSH were similar.	Iodine supplementation improved maternal iodine status. This improvement seems to have had a positive impact on maternal thyroglobulin, but did not influence maternal thyroid morbidity.
Young et al., 2021 ²⁹	Guatemala, India, Pakistan / Randomized Controlled Trial	2442 pregnant women <u>Intervention group:</u> 1) Supplementation pre-conception until delivery (n=802). 2) Supplementation began at 12 weeks gestation and continued until delivery (n=835). <u>Control group:</u> placebo (n=805).	<u>Intervention group:</u> 250 µg/day Iodine. <u>Control group:</u> Without supplementation.	UIC, I/Cr, TSH	<u>12 weeks:</u> I/Cr was higher in group 1 compared to group 2: The prevalence of I/Cr <150 µg/g was lower in group 1. <u>34 weeks:</u> the adjusted mean I/Cr did not differ in group 1 and 2, but was higher than in group 3 which did not receive supplementation. In addition, there were positive associations between I/Cr at 12 weeks with anthropometric measures.	The iodine supplementation initiated before conception has more beneficial effects compared to supplementation initiated after the first trimester.
Lopes et al., 2022 ²⁴	Portugal/ Cross- sectional	136 pregnant women of 23 weeks gestation. Group 1: Year 2006/07 (No Iodine Supplementation) Group 2: Year 2018/19 (No Iodine Supplementation) and Group 3: Year 2018/19 (Supplemented).	111 pregnant women: 200 µg/day Iodine; 25 pregnant women: <150 µg/day Iodine or no supplement.	UIC	The median UIC was 106.8 g/L. The percentage of women with severe iodine deficiency (<50 µg/L) was significantly lower in the group receiving iodine supplementation. Iodine levels (>150 µg/L) were higher in the supplemented group.	Supplementation with currently recommended doses may be insufficient to achieve an adequate intake. Therefore, the dose or timing of supplementation may need to be adjusted.

** UIC: Urinary Iodine Concentration. TSH: Thyroid Stimulating Hormone. FT3: Triiodothyronine Free. FT4: Thyroxine Free. Tg: Thyroglobulin. UIC/Cr: Creatinine Normalized Urinary Iodine Concentration. IQR: Interquartile Range. I/Cr: Iodine to Creatinine Ratio. **Source:** Candido (2023).

Effects of iodine supplementation

According to the included studies, eight ^[23,24,27–32] found beneficial effects of iodine supplementation on thyroid hormone concentrations and for improving iodine status, and the other three ^[3,25,26] observed no significant effect.

According to the studies, iodine supplementation in pregnancy contributed to increased values and adequacy of Urinary Iodine Concentration (UIC) ^[23,25,27–32]. The median UIC is considered a good marker for assessing iodine status in groups, as it reflects current and recent intake. Thus, supplementation in iodine-deficient areas can be a safe and effective strategy.

Regarding the dosage used, it varied according to the studies and the locations in which they were carried out. The most prevalent dose was 150 µg/day in four studies^[26,28,30,32] and 200 µg/day in four studies^[3,24,25,31]. The highest dose used was 300 µg/day in two studies^[23,25]. To set the supplementation dosage for a population, one must consider the local dietary habits. Specifically in the case of iodine, it is necessary to consider the use of iodized salt, the iodine content of drinking water, and the iodine fortification of foods other than salt, which is the reality in some countries.

The time at which supplementation began was also highly variable among the studies, but most studies began the evaluation of supplementation in the first trimester that comprises up to 13 weeks of gestation^[23,25,27–29] and only four studies ^[3,24,26,32] began in the second trimester, defined between 14 weeks to 27 weeks of pregnancy.

The biomarkers Thyroid Stimulating Hormone (TSH); Thyroxine (T4); Thyroglobulin (Tg); Free Triiodothyronine (FT3); Free Thyroxine (FT4); Thyroid volume indirectly are linked to iodine status and are direct indicators of thyroid function. Thus, supplementation may have a positive impact on these indicators, resulting in improved maternal thyroid hormones and, consequently, mothers' health status ^[30].

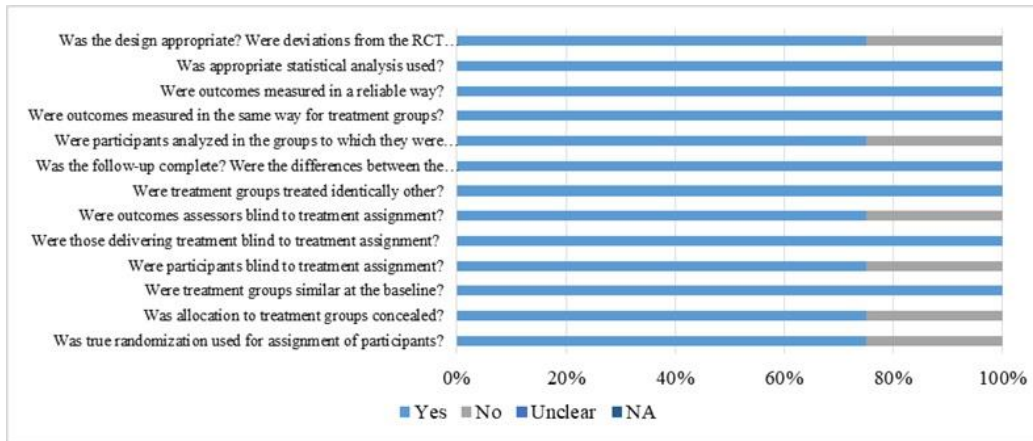
Among the studies that evaluated thyroid function, no differences in biomarkers were observed in relation to iodine supplementation. However, in the group that received supplementation or in the study where supplementation was evaluated, the values of the laboratory tests evaluated were always higher for these pregnant women^[3,23,25–27]. Therefore, supplementation contributes indirectly to the improvement of these parameters.

Bias Risk Assessment

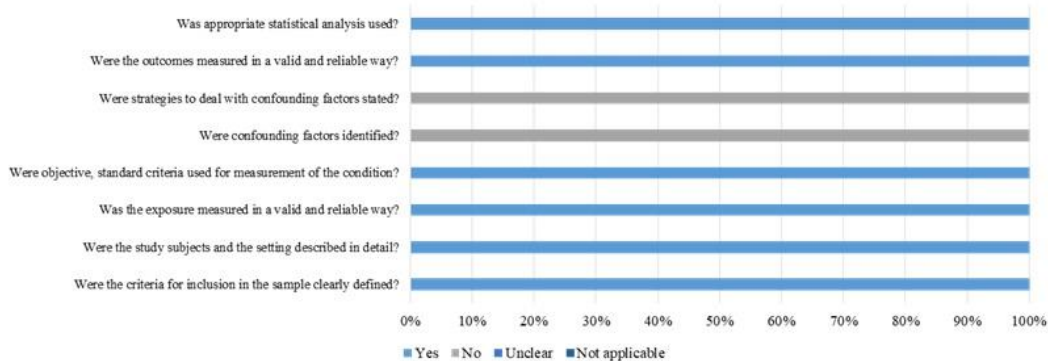
The majority, eight of the included studies, were randomized controlled trials. According to the risk of bias assessment, the affirmative responses were greater than 70%, indicating a low risk of bias. Some studies were clinical but did not follow randomization and random assignment of groups, so neither the outcome assessors nor the participants were blinded to treatment (Figure 2-A).

Two studies were cross-sectional in design. One study clearly presented the inclusion criteria and the other did not. And no confounding factors or strategies to deal with them were identified. On the remaining questions, the studies were scored with positive answers. Therefore, the studies presented moderate risk of bias (Figure 2-B).

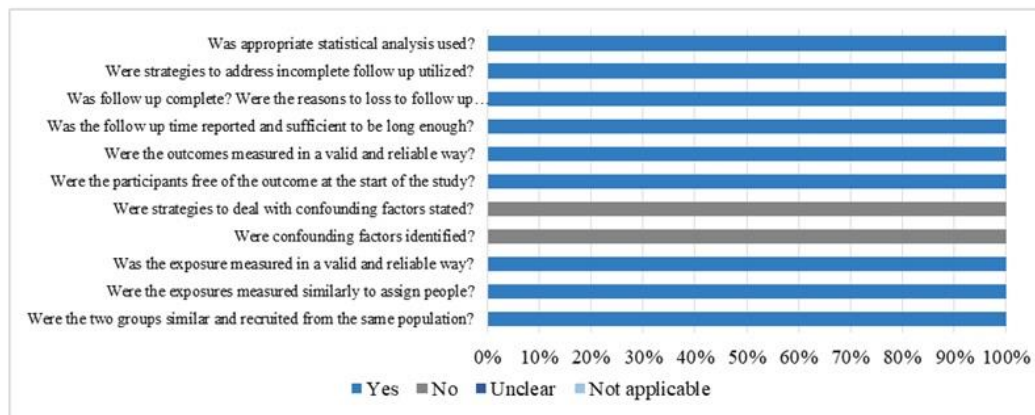
Only one study was cohort. According to the risk of bias assessment, the authors did not make clear the confounding factors and the strategies that were adopted to deal with them. The remaining questions were answered with yes, so this study had a low risk of bias (Figure 2-C).



A



B



C

Fig. B.2. Assessing the risk of bias by JBI's Critical Appraisal Tools for randomized controlled trial (A)²⁰. Assessing the risk of bias by JBI's Critical Appraisal Tools for cross-sectional (B)²¹. Assessing the risk of bias by JBI's Critical Appraisal Tools for cohort (C)¹⁹.
Source: Candido (2023).

Meta-Analysis

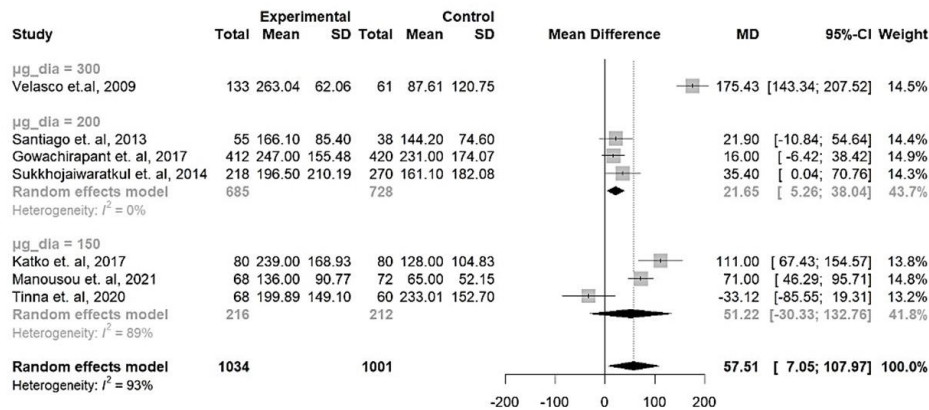
Of the eleven articles included in the systematic review, seven were included in the meta-analysis. Two articles were not included because they presented the median

with the 95% confidence interval, different from the other articles that used the median with minimum and maximum or interquartile range (IQR). One article was excluded because it presented only the difference between the means and did not present the mean or median value of the UIC. And the other article was excluded because it only presented the mean value of the UIC, without the dispersion values.

According to the results presented in the meta-analysis, the supplementation of 200 µg/day of iodine can change the concentration of urinary iodine during pregnancy, thus contributing to its adequacy iodine intake. In evaluating the period of onset of the intervention, the best trimester of gestation to begin the supplementation was the first.

The I^2 statistic determines the heterogeneity of the studies included in the analyses, therefore, the random effect was adopted ($I^2 = 50\%$). Note that for the group supplemented with 200 µg, heterogeneity was null (Figure 3).

A



B

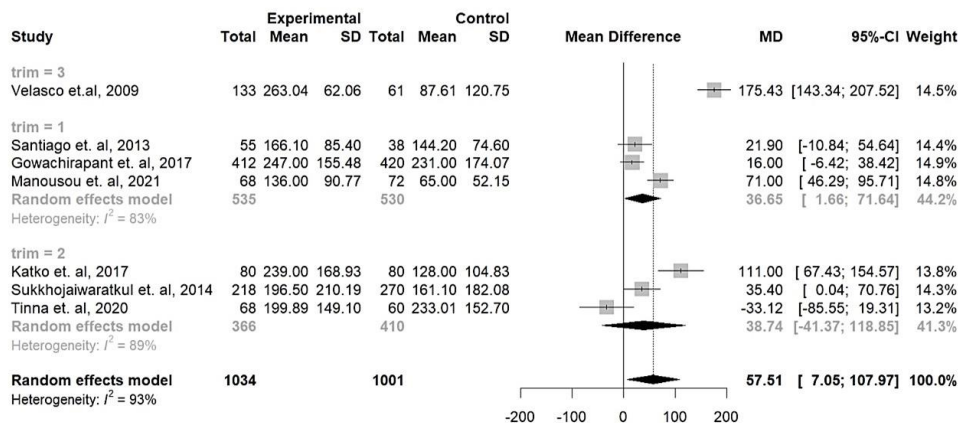


Fig. B.3. Meta-analysis of the difference in UIC between pregnant women in the control and intervention groups according to the supplemented iodine dose (A) and gestational trimester (B).

Source: Candido (2023).

DISCUSSION

According to the results of the meta-analysis, based on information from 2,592 pregnant women, supplementation of 200 µg/day of iodine, started in the first trimester can alter urinary iodine concentration during pregnancy, thus contributing to their adequate iodine intake.

Supplementation is a strategy adopted for the prevention and control of health problems that iodine deficiency can cause in pregnant women. The recommended intake only through food consumption is a challenge since iodine is present in low concentrations in foods and beverages^[33]. Thus, supplementation combined with adequate intake of iodized salt for women living in places classified as deficient can be an effective alternative.

The studies included in this review, which started supplementation in the preconceptional period or even in the first weeks of pregnancy, obtained higher UIC values and better results for biomarkers of thyroid function^[3,23,27-29]. These results may be attributed to the pre-pregnancy iodine status, where maternal stores may allow the thyroid to maintain normal function despite the increased demands of pregnancy. But, this adaptation requires increased thyroid stimulation, which can lead to overload, culminating in elevated serum thyroglobulin (Tg) and, progressively, goitrogenesis^[12].

After supplementation was initiated, a reduction in Tg values and adequacy of iodine status were observed^[3,23,27-29]. The early stages of pregnancy are a critical time for adequate iodine supply, thus supplementation after pregnancy confirmation may be late^[12]. In addition, it is necessary to consider that the iodine status of iodine is variable in all trimesters of pregnancy and the iodine reserve in the body is low^[2]. There, iodine supplementation should ideally start before pregnancy to ensure that women enter pregnancy with a sufficient thyroid iodine stockpile^[34].

Regarding dosage and type of supplementation, some studies used multivitamin supplementation, making it difficult to evaluate the effect of iodine in relation to other minerals^[3,23-28,30,31]. In addition, some studies did not make clear the form in which the iodine was supplied^[24,29-32], but in most it was potassium iodide^[3,23,25-27].

Moreover, some studies that found no effect of iodine supplementation used different dosages, ranging from 150 µg/day to 300 µg/day, so, due to the difference between the dosages offered and the results found, we cannot state an ideal dosage for iodine supplementation during pregnancy^[3,25-27].

According to World Health Organization (WHO) recommendations, in some countries, where the groups most vulnerable to iodine deficiency, which include pregnant and lactating women and infants, have difficulty accessing iodized salt, additional temporary strategies are needed to ensure adequate iodized nutrition while salt iodation programs are strengthened and expanded to achieve universal coverage. Thus, a possible temporary public health measure would be to supplement pregnant and lactating women with 250 µg/day of iodine and infants aged seven to 24 months with 90 µg/day of iodine or iodine-fortified complementary foods could be used^[4].

The American Thyroid Association, the Endocrine Society, the European Thyroid Association, and the American Academy of Pediatrics recommend oral supplementation with 150 µg/day of potassium iodide three months preconception (when possible), during pregnancy, and up to three months postconception, so that the body is adequately supplied with all its needs, thus protecting the health of the mother and promoting proper development of the fetus^[35-38].

The gestational period is critical in metabolic, energy, and nutritional terms. Consequently the period before conception is equally important in terms of adequacy of the iodine status, which is important for intrauterine development and whose deficiency will translate into irrevocable impairment in the maturation of several essential structures of the fetus, such as the nervous system^[39].

Additional iodine intake through supplementation can help meet needs that increase due to the production and transfer of thyroid hormones to the fetus during pregnancy, thus iodine supplementation before conception can increase iodine supplies and the production of thyroid hormones important for brain and nervous system development from the seventh week of gestation, especially in iodine deficient areas^[5].

In addition, iodine supplementation should ideally remain in the postpartum period. The greatest of brain growth and development occurs during the fetal period, where neuronal proliferation, and migration occurs in the cerebral cortex, hippocampus and ganglionic eminence, axonal growth and the onset of myelination, but brain maturation continues after birth, which justifies the importance of supplementation before and after conception^[1,40].

Importantly, iodine supplementation is indicated when the country does not perform salt iodation^[4]. Iodine supplementation can be offered as a single dose, which is usually larger and annual, or it can be offered daily or weekly in a smaller dose. In supplements given daily in capsules or drops, iodine is usually in the form of potassium iodide, as in some studies included in this review^[3,23,25–27].

As for supplements offered annually, the capsules are usually iodized oil. The World Health Organization (WHO) guideline for a single annual dose is 400 mg of iodine for pregnant, lactating women, and women of reproductive age, and 200 mg for children up to two years of age^[4]. However, daily supplementation has been considered the most effective and safest way to maintain adequate nutritional iodine status^[14].

Previous studies have reported that iodine supplementation by intramuscular injection before or early in pregnancy reduced the incidence of cretinism and improved infant cognitive development scores in areas with severe iodine deficiency^[41,42]. There is also evidence of increased birth weight from daily oral iodine supplementation and decreased infant mortality from iodized oil^[42].

The limitation of this study was the small number of articles included, given the difficulty in finding studies that have performed iodine supplementation during pregnancy and analyzed the health effects on pregnant women, since articles evaluating supplementation usually investigate the effect of supplementation on the child and not on the pregnant woman.

Therefore, daily iodine supplementation had satisfactory effects on iodine status and maternal thyroid function. Although supplementation with 200 µg showed positive effects on iodine status in pregnancy, some studies showed no effect. Thus, encouraging supplement use is an individualized approach that leaves vulnerable groups less protected. Therefore, it is important to strengthen population-based strategies to ensure adequate iodine nutrition in all women of reproductive age.

REFERÊNCIAS

1. Jacob M, Brito N. Iodine supplementation in pregnancy: Is it important? **Rev Port Saude Publica**. 2015;33(1):107–19.
2. Candido AC, Priore SE, Macedo M de S, Franceschini SDCC. Factors associated with the nutritional status of iodine in the maternal-infant group: A systematic review. **Cienc e Saude Coletiva**. 2021;26(4):1381–90.
3. Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, Galetti V, Stinca S, Mackenzie I, et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet Diabetes Endocrinol**. 2017;5(11):853–63. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30332-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30332-7)
4. WHO. **Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination**. World Heal Organ (WHO), Geneva. 2007;3:1–107. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43781/1/9789241595827_eng.pdf
5. Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, Yap CMY, Payne BA, Ota E, et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. **Cochrane Database Syst Rev**. 2017;2017(3).
6. Food Standards Australia New Zealand. **Australia New Zealand Food Standards Code – Standard 2.1.1 – Cereal and cereal products**. 2015. p. 1–3. Available from: <https://www.legislation.gov.au/Details/F2015L00420>
7. Phillips DIW. Iodine, milk, and the elimination of endemic goitre in Britain: The story of an accidental public health triumph. **J Epidemiol Community Health**. 1997;51(4):391–3.
8. Woodside J V., Mullan KR. Iodine status in UK—An accidental public health triumph gone sour. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2021;94(4):692–9.
9. Nyström HF, Brantsæter AL, Erlund I, Gunnarsdottir I, Hulthén L, Laurberg P, et al. Iodine status in the Nordic countries past and present. **Food Nutr Res**. 2016;60.
10. Iodine Global Network. **Global Scorecard of iodine nutrition in 2021**. 2021;(24):1–15.
11. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi Yarandi R, Azizi F. Maternal Urinary Iodine Concentration and Pregnancy Outcomes in Euthyroid Pregnant Women: a Systematic Review and Meta-analysis. **Biol Trace Elem Res**. 2020;197(2):411–20.
12. Dineva M, Fishpool H, Rayman MP, Mendis J, Bath SC. Systematic review and meta-analysis of the effects of iodine supplementation on thyroid function and child neurodevelopment in mildly-to-moderately iodine-deficient pregnant women. **Am J Clin Nutr**. 2020;112(2):389–412.
13. (NHMRC) TNH and MRC. Iodine supplementation for pregnant and breastfeeding women. **NHMRC public stateMeNt**. 2010;22(2):89–95.

14. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. **Eur Thyroid J**. 2014;3(2):76–94.
15. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. **Thyroid**. 2011;21(10):1081–125.
16. Andersen SL, Sørensen LK, Krejbjerg A, Møller M, Laurberg P. Iodine deficiency in Danish pregnant women. **Dan Med J**. 2013;60(7):9.
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**. 2021;372.
18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Syst Rev**. 2016;5(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
19. Joanna Briggs Institute. **Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies**. JbiGlobal. 2020;1–5. Available from: https://joannabriggs.org/critical_appraisal_tools
20. Joanna Briggs Institute. **Checklist for randomized controlled trials - Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews**. Jbi Glob. 2020;1–5. Available from: https://joannabriggs.org/critical_appraisal_tools
21. Joanna Briggs Institute. **Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies**. Jbi Glob. 2020;1–5. Available from: https://joannabriggs.org/critical_appraisal_tools
22. Costa AB, Zoltowski APC, Koller SH, Teixeira MAP. Construção de uma escala para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. **Cienc e Saude Coletiva**. 2015;20(8):2441–52.
23. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, García-Fuentes E, Sánchez-Muñoz B, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. **J Clin Endocrinol Metab**. 2009;94(9):3234–41.
24. Lopes CA, Prazeres S, Martinez-De-oliveira J, Limbert E, Lemos MC. Iodine Supplementation in Pregnancy in an Iodine-Deficient Region: A Cross-Sectional Survey. **Nutrients**. 2022;14(7):1–7.
25. Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodríguez A, et al. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. **Br J Nutr**. 2013;110(5):831–9.
26. Zhou SJ, Skeaff SA, Ryan P, Doyle LW, Anderson PJ, Kornman L, et al. The effect of iodine supplementation in pregnancy on early childhood neurodevelopment and clinical outcomes: Results of an aborted randomised placebo-controlled trial. **Trials**. 2015;16(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-015-1080-8>

27. Censi S, Watutantrige-Fernando S, Groccia G, Manso J, Plebani M, Faggian D, et al. The effects of iodine supplementation in pregnancy on iodine status, thyroglobulin levels and thyroid function parameters: Results from a randomized controlled clinical trial in a mild-to-moderate iodine deficiency area. **Nutrients**. 2019;11(11).
28. Tinna T, Ounjaijean S, Tongsong T, Traisrisilp K. Comparison of the Effectiveness of Universal and Targeted Iodine Supplementation in Pregnant Women: A Randomized Controlled Trial. **Gynecol Obstet Invest**. 2020;85(2):189–95.
29. Young AE, Kemp JF, Uhlson C, Westcott JL, Ali SA, Saleem S, et al. Improved first trimester maternal iodine status with preconception supplementation: The Women First Trial. **Matern Child Nutr**. 2021;17(4):1–12.
30. Manousou S, Eggertsen R, Hulthén L, Filipsson Nyström H. A randomized, double-blind study of iodine supplementation during pregnancy in Sweden: pilot evaluation of maternal iodine status and thyroid function. **Eur J Nutr**. 2021;60(6):3411–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02515-1>
31. Sukkhajaiwaratkul D, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P, Panburana P, Chailurkit LO, Khlairit P, et al. Effects of maternal iodine supplementation during pregnancy and lactation on iodine status and neonatal thyroid-stimulating hormone. **J Perinatol**. 2014;34(8):594–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.62>
32. Katko M, Gazso AA, Hircsu I, Bhattoa HP, Molnar Z, Kovacs B, et al. Thyroglobulin level at week 16 of pregnancy is superior to urinary iodine concentration in revealing preconceptual and first trimester iodine supply. **Matern Child Nutr**. 2017;14(1):1–9.
33. Candido AC, Azevedo FM, Machamba AAL, Pinto CA, Lopes SO, Macedo M de S, et al. Implications of iodine deficiency by gestational trimester: A systematic review. **Arch Endocrinol Metab**. 2020;64(5):507–13.
34. Ian Hay, Kristen L JRB. Mild-to-Moderate Gestational Iodine Deficiency Processing Disorder. **Nutrients**. 2019;11:1–20.
35. American Thyroid Association. Iodine Supplementation for Pregnancy and Lactation—United States and Canada: **Recommendations of the American Thyroid Association**. 2006 [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://www.thyroid.org/iodine-supplementation-for-pregnancy-and-lactation-united-states-and-canada-recommendations-of-the-american-thyroid-association/>
36. American Academy of Pediatrics. **Iodine deficiency: Pregnant, breastfeeding women need supplementation**. 2014; Available from: <https://www.aappublications.org/content/35/6/11.1>
37. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**. 2012;97(8):2543–65.
38. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Mintziori G, Unuane D, Weghofer A. Erratum: 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted

Reproduction (European Thyroid Journal (2020) 9 (281-295) DOI: 10.1159/000512790). **Eur Thyroid J.** 2021;10(3):268.

39. Skeaff S, A. S. Iodine Deficiency in Pregnancy: The Effect on Neurodevelopment in the Child. **Nutrients.** 2011 Feb 18 [cited 2018 Jan 9];3(12):265–73. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/3/2/265/>

40. Portugal. Ministério da Saúde. DGS. **Aporte de iodo em mulheres na préconceção, gravidez e amamentação.** Lisboa: Direção Geral de Saúde. 2013. Available from: <http://www.dgs.pt/directricesdadgsorientacoesecircularesinf>

41. Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. **Paediatr Perinat Epidemiol.** 2012;26(1):108–17.

42. Bougma K, Aboud FE, Harding KB, Marquis GS. Iodine and mental development of children 5 years old and under: A systematic review and meta-analysis. **Nutrients.** 2013;5(4):1387–416.

4.2 Artigos Originais

4.2.1 Artigo original 1: Iodine nutritional status of Brazilian pregnant women according to biochemical and dietary markers: EMDI-Brazil study.

Aline Carare Candido, Sarah Aparecida Vieira Ribeiro, Poliana Cristina de Almeida Fonseca, Anderson Marliere Navarro, Fabiana de Cássia Carvalho Oliveira, Débora Letícia Frizzi Silva, Edimar Aparecida Filomeno Fontes, Sandra Patricia Crispim, Mariana de Souza Macedo, Sylvia do Carmo Castro Franceschini.

Artigo submetido na revista Cadernos de Saúde Pública.

ABSTRACT

The aim of this study was to characterize the iodine nutritional status of Brazilian pregnant women according to biochemical and dietary markers. This was a cross-sectional study of 2,376 Brazilian pregnant women aged 18 years. A semi-structured questionnaire was used to characterize the population. Urine samples were collected to investigate iodine nutritional status and a 24-hour recall was used to assess food consumption. For the statistical analysis, the Shapiro-Wilk test was applied to verify the normality pattern, and descriptive analyses were carried out. The median urinary iodine concentration was 186.6 µg/L. There was a prevalence of iodine deficiency of 36.7%, 28.7% above the requirement and 3.6% of pregnant women had excess iodine. The median concentration of iodine in the salt ingested was 26.6 mg/kg, in seasonings it was 1.1 mg/100g, in water was 2.9 µg/L and in uncooked food 19.4 µg/100g. The average iodine intake was 160.2 µg (P25:135.8 µg - P75:187.2 µg). With regard to dietary intake, around 49.8% of pregnant women had habitual iodine intakes of less than 160 µg and none had excessive intakes. Therefore, a high prevalence of iodine deficiency and intake above the requirement was observed. In addition, UIC was variable, which may reflect social, economic and health inequalities among Brazilian women.

Keywords: Pregnant woman; Iodine; Nutritional Status; Brazil.

INTRODUCTION

Iodine is a micronutrient responsible for the synthesis of thyroid hormones that are important for fetal growth and neurocognitive development¹. The gestational period is critical in metabolic, energetic and nutritional terms and these changes result in a plasma deficit, making pregnant women susceptible to iodine deficiency².

Thus, to maintain maternal and fetal euthyroidism, iodine intake should increase from 150 µg/day, which is the recommendation for non-pregnant adult women, to 250 µg/day from the beginning of pregnancy, representing an increase of 60%³. Thus, to ensure that the population has an adequate intake and prevent Iodine Deficiency Disorders (IDD), universal salt iodization has been implemented, which represents a low-cost and efficient intervention for controlling IDD and is sustainable in the long term⁴.

Iodine deficiency affects 53% of pregnant women worldwide and can cause miscarriage, goiter, thyroid nodules and hypothyroidism in the pregnant woman and fetus, cretinism, delayed neuropsychomotor development and hypothyroidism^{8,9}. On the other hand, excess iodine in pregnancy has become a reality due to the ingestion of water, food, supplements and topical medications with a high iodine content, which can cause miscarriage, gestational hypertension, irritability, palpitations, fatigue, weight loss, premature birth and fetal death^{10,11}.

In Brazil, mandatory iodization of salt intended for human consumption was established in 1974⁵. In 2008-2009, the Family Budget Survey found that the Brazilian population was consuming around 12 g/day of salt, which would represent an average iodine intake of 420 µg/day⁶. For this reason, the iodization range was changed to 15 to 45 mg/kg of salt, and is still in force today⁷. Currently, based on data from the National Survey to Assess the Impact of Salt Iodization, Brazilians are classified as having an adequate iodine nutritional status^{12,13,14}.

Iodine nutritional status is influenced by socioeconomic status, which determines access to food, food and nutritional security and adequate consumption⁸. In addition, food and water with adequate iodine content can be a protective factor against deficiency¹⁵.

In Brazil, there have been no studies characterizing the nutritional status of iodine among pregnant women. The aim of this study was to characterize the iodine nutritional status of Brazilian pregnant women according to biochemical and dietary markers.

METHODS

Design and population of the study

This research is part of the Multicenter Study of Iodine Deficiency (EMDI-Brazil), which aimed to assess the nutritional profile of iodine, sodium and potassium in the maternal-infant group through a cross-sectional study during pregnancy and lactation.

EMDI-Brazil was carried out in research centers in 11 municipalities in nine states and the Federal District. The municipalities investigated were: Palmas (TO), Aracajú (SE), São Luís (MA), Macaé (RJ), Belo Horizonte (MG), Viçosa (MG), Vitória (ES), Ribeirão Preto (SP), Rondonópolis (MT), Brasília (DF) and Pinhais (PR). The research centers were invited on the basis of the local institution's infrastructure, researchers with recognized training in the field and the availability of staff to take part in the study. In this way, Brazil's macro-regions were represented, as well as coastal and inland regions.

This is an epidemiological, observational and cross-sectional study of Brazilian pregnant women.

Ethical aspects

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Viçosa under protocol number 2.496.986.

Data collection was carried out after signing the Informed Consent Form (ICF). The pregnant women received guidance on the importance of iodine for their health and that of their child, including how to store salt properly.

Sample calculation

To determine the sample size, the simple random sample was defined, with a minimum proportion of 8%, an estimated prevalence of 50% (range of 4% to 12%), and a 95% confidence level, resulting in 177 individuals. After including 10% for possible losses, the sample size was 195 pregnant women. This design was the same for all study centers, totaling a final sample of 2,145 pregnant women.

Criteria for inclusion and non-inclusion

Pregnant users of the public health system and residents in urban and rural areas of each municipality studied were considered eligible for evaluation. Pregnant women under the age of 18, history of disease and/or thyroid surgery, reported diagnosis of hypothyroidism, previous hypertension or hypertensive pregnancy syndrome were not included.

Data collection and laboratory analysis

Data collection took place between October 2018 and April 2021. The first contact with pregnant women was made at the Basic Health Units in each municipality, where doubts about the project were clarified and signatures were collected. Each municipality had an average of 10 Basic Health Units, and all pregnant women who were present in the units and met the inclusion criteria were invited to participate in the study. A semi-structured questionnaire was administered using the Research Electronic Data Capture (Redcap) online platform.

The questionnaire was subdivided into five parts, the first consisting of questions related to eligibility. The second part was related to the health profile assessment. The third part corresponded to information about salt and seasonings. The fourth part comprises questions about alcohol and cigarette consumption. And the fifth part was related to questions about sociodemographic condition. After collection, the data processing, validation and analysis steps were carried out.

To characterize the nutritional status of iodine in pregnant women, the Urinary Iodine Concentration was determined. This concentration is recommended as a biochemical indicator of greater sensitivity to iodine deficiency and a nutritional marker of recent dietary intake.

As a standardized procedure, the women were instructed to discard the first stream of urine and to collect 10 mL of casual urine in a sterile, hermetically sealed and previously identified container. The collected samples were separated into 5 mL aliquots and stored at -20°C in the respective centers until they were sent by SEDEX to the Clinical and Toxicological Analysis Laboratory of the Faculty of Pharmaceutical Sciences of the University of São Paulo in Ribeirão Preto.

An inductively coupled plasma mass spectrometer was used for the analyses model Elan DRC II (Perkin-Elmer, Norwalk, CT) operating with high purity argon (99.999%, White Martins, Brazil). For the preparation of the samples and analysis in the ICP-MS, the method proposed by Macours (2008) was used with some modifications, being 500 µl of each urine sample diluted with 9 mL of solution containing TMAH 1% (v/v) + 0.01% Triton X-100. The calibration curves were prepared in base urine of bovine origin under the same conditions as the samples¹⁶. The quality control of the results was performed with analysis of certified reference material of urine from the

National Institute of Standards and Technology (NIST), SRM 2670a - Toxic Elements in Freeze-Dried Urine.

The concentration of urinary iodine was classified according to the epidemiological criteria defined by the World Health Organization, where a urinary excretion of less than 150 µg/L is considered iodine deficiency, from 150 to 249 µg/L is adequate, from 250 to 499 µg/L above the need, and greater or equal to 500 µg/L excess³.

The concentration of iodine in foods, water, salt for household consumption and in industrialized or homemade spices was evaluated in the Chemistry and Food Analysis Laboratory of the Department of Food Technology of the Federal University of Viçosa (UFV).

The foods analyzed were selected by identifying foods consumed more than 80% of the time by pregnant women, including: carioquinha beans, red beans, black beans, polished rice, cassava flour, cornmeal, whole milk powder and tapioca starch. Fifty grams of each uncooked food item were collected from farmers and local businesses in each center studied.

To prepare the food for analysis, all the rice and bean samples were ground in a knife mill. The other food samples were not ground, but were standardized to a similar particle size by passing them through a sieve. The crushed samples were stored in closed containers, duly identified and kept in the freezer at -18°C until analysis. The analyses were carried out in duplicate, by spectrophotometry, using the method proposed by Sveikina (1975), modified by Moxon and Dixon (1980), recognized and widely validated for iodine analysis in food samples, adapted by Perring (2001) and modified^{17,18}.

Water samples were collected in the Basic Health Units (UBS) of all centers, in two bottles of polyethylene of 200 mL each (proof and proof), in the four seasons of the year: spring, summer, autumn, and winter. The quantification of iodine concentration in water was performed using the method described in the Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater, 4500-I B, spectrophotometric method "Leuco Cristal Violeta" which determines aqueous iodine in the form of elemental iodine and hypoiodine acid¹⁹.

And for the analysis of home-consumption salt and industrialized or homemade seasonings, 50 grams of home-consumption salt and 20 grams of seasonings were collected in hermetically sealed plastic containers and previously identified, in a sub-sample of 20% of the population studied. However, the evaluation of consumption salt and spices by pregnant women was not performed in the centers of Brasília, Macaé, and Palmas due to the interruption of collection caused by the Covid-19 pandemic.

It was also analyzed 52 commercial brands of salt available and acquired in the municipalities participating in EDMI - Brazil in order to verify the percentage of adequacy of salt brands available in retail for iodine content. For the evaluation of iodine content in the consumption salt, it was used the titration method recommended by the Ministry of Health and analyzed according to the manual of the Adolfo Lutz Institute²¹. Samples with iodine content between 15 and 45 mg/kg of salt were considered adequate as recommended by RDC n° 23, of 24 April 2013 of the National Health Surveillance Agency⁷. For the evaluation of iodine in seasonings was initially used the method of Moxon and Dixon that was later adapted by Perring et al. in triplicate, blindly, and randomly^{17,18}.

Finally, to estimate the dietary intake of the pregnant women, a 24-hour recall (R24h) was applied by trained assessors to the entire sample on the same day as the sociodemographic questionnaire and urine collection, followed by a second 24-hour recall in a sub-sample (18.3%) one week apart. To carry out the interview, the Automated Multiple-Pass Method was used, in which the pregnant women were instructed to report the food consumed, then this list was taken up again in search of any forgotten food, then information was collected on the time and place of meals, then a detailed description of the preparations was made, followed by the quantity. The Brazilian Food Quantification Manual was used to quantify the food portions in the 24hR^{21,22}.

For the estimation of iodine consumption, the Table of Composition of Iodine in Food (TCIA) was used²⁴. Iodine composition data from other tables were consulted when not available in TCIA²⁴.

The tool University of California, Davis (UCD)/National Cancer Institute (NCI) Simulating Intake of micronutrients for Policy Learning and Engagement (SIMPLE) was used to quantify the usual intake of iodine and the prevalence of inadequate intake, minimizing the effect of intraindividual variability on these estimates²⁵.

The adequacy of dietary iodine intake was based on the harmonized intake reference values proposed for populations, in order to allow the comparison of results between different epidemiological contexts. Thus, the values of Average Requirement (H-AR<160 µg) and Upper Level Intake (H-UL>600 µg) were considered to estimate the percentage of pregnant women with insufficient and excessive intake, respectively²⁶.

The analyzes were made for the total sample and stratified by Research Center, considering the parameters obtained in the analysis of the total sample. The usual intake

of iodine in pregnant women was described by the median, percentiles of intake (P25 and P75), the average with their respective confidence intervals (95%CI), and the prevalence of inadequate intake and 95%CI.

Significant statistical differences were assumed when 95%CI did not overlap. The software SAS OnDemand for academics version (SAS Institute Inc.: Cary, NC, USA) was used in the estimates of habitual iodine intake²⁷.

Categorization of variables

Age was classified according to the risk factor. According to the Ministry of Health, women aged 35 or over are considered pregnant women at high risk for hypertension and gestational diabetes. Thus, age was classified as up to 34 years old, and 35 years old or more²⁸.

Per capita income was categorized considering the minimum wage of R\$1,045.00 or U\$216.33, defined for 2020, the year in which most of the data collection took place²³.

To assess nutritional status, the Pre-gestational Body Mass Index was calculated and classified according to the criteria of the Institute of Medicine (2009).

According to the Ministry of Health, pregnant women should preferably start prenatal care in the first trimester and have at least six consultations, one in the first trimester, two in the second and three in the third²⁸.

Thus, the week in which prenatal care began was categorized as before the 13th week, that is, in the first trimester, and after the 13th week.

Statistical analysis

The databases were exported from Redcap software to the exploratory analysis, in order to evaluate the consistency of the data. After these actions, the database was exported to Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 21.0 to perform the descriptive statistical analysis.

The Shapiro-Wilk test was applied to verify the pattern of distribution of quantitative variables, followed by visual analysis by histogram and box chart (Box Plot). The average with standard deviation or confidence interval (95%CI) was presented for parametric variables and the median with minimum and maximum or percentile 25 and 75 for non-parametric variables.

Financing

This project was funded by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), process 408295/2017, Research Foundation of the State of Minas Gerais (FAPEMIG) process APQ-03336-18 and the Federal University of Paraná (UFPR) process 23075.057370/2020-202001.

RESULTS

Sociodemographic characteristics

Information was collected from 2,376 Brazilian pregnant women, being evaluated in Aracaju 273 (11.5%) pregnant women, in Brasília 202 (8.5%), Belo Horizonte 162 (6.8%), Macaé 220 (9.3%), Palmas 93 (3.9%), Pinhais 282 (11.9%), Ribeirão Preto (11.9%) (12.6%), Viçosa 272 (11.4%) and Vitória 60 (2.5%). In some centers more than 195 pregnant women were evaluated, because concomitant to this study, other studies were being developed with different objectives that would use this same sample. On the other hand, some centers did not reach the defined sample size, due to the interruption of data collection caused by the Covid-19 pandemic.

The median age of the pregnant women was 26 years, ranging from 18 to 47 years. Most of the pregnant women lived in the urban area (94.6%), lived with their partner (78.2%), self-declared brown (53.8%), had completed high school (46.0%), and had an income of half to one minimum wage per capita (31.3%) (Table 1).

Obstetric characterization

Regarding the health profile and obstetric history, most of the pregnant women were evaluated in the second trimester (40.2%), with a median gestational age of 24 weeks, ranging from 2 to 42 weeks. Most were primiparous (57.5%) and began prenatal care before the 13th gestational week (85.1%). Among multiparous pregnant women, 85.7% had the first pregnancy between 10 and 19 years, that is, still in adolescence (Table 2).

Evaluating supplementation, 82.5% made use in pregnancy. The most used supplements were ferrous sulfate (60.2%, n=1363) and folic acid (47.5%, n=1075). Only 6.7% (n=122) ingested a supplement that had iodine in its composition. According to the evaluation of the pre-pregnancy nutritional status, 48.4% were in the eutrophy range. Regarding lifestyle, most did not report smoking and alcohol consumption during pregnancy (Table 2).

Table 1. Demographic and socioeconomic characteristics of Brazilian pregnant women. Multicenter Study of Iodine Deficiency (EMDI - Brazil), 2019-2021.

Characteristics	Absolute and relative frequencies	
	n	%
Place of residence		
Rural	122	5.4
Urban	2117	94.6
Home agglomeration		
Up to 2 two people at home	649	29.3
3 or more people at home	1569	70.7
Live with a partner		
No	486	21.8
Yes	1739	78.2
Level of education		
Incomplete elementary school	368	16.5
Complete elementary school	119	5.3
Incomplete high school	360	16.2
Complete high school	1023	46.0
Incomplete higher education	148	6.7
Complete higher education	167	7.5
Postgraduate	40	1.8
Race		
White	519	23.2
Brown	1204	53.8
Black	420	18.8
Indigenous	12	0.6
Yellow	81	3.6
Income per capita		
Up to ¼ of the minimum wage	278	19.5
Between ¼ to ½ of the minimum wage	394	27.6
Between ½ to 1 minimum wage	445	31.3
Higher than 1 minimum wage	251	17.6
2 or more minimum wages	57	4.0
Receives benefit of income transfer		
No	1804	80.2
Yes	447	19.8
Receives Family Grant		
No	1815	80.7
Yes	433	19.3
Exercises paid work		
No	1274	57.0
Yes	961	43.0
Type of paid work		
Employed in private sector with formal contract	557	58.1
Employed in private sector without formal contract	85	9.2
Domestic worker with formal contract	34	3.5
Domestic worker without formal contract	33	3.4
Public servant	62	6.5
Formal autonomous	62	6.5
Informal autonomous	123	12.8
Head of household		
The pregnant woman herself	594	26.6
Partner	1083	48.4
Others	559	25.0

*For some variables, the n is lower than 2.376, either because it was information that the pregnant woman didn't answer or didn't know, or because she didn't hand in the salt, spice and urine samples.

Source: Candido (2023).

Table 2. Obstetric and health characteristics of Brazilian pregnant women. Multicenter Study of Iodine Deficiency (EMDI - Brazil), 2019-2021.

Obstetric and health profile	Absolute and relative frequencies	
	n	%
Gestational trimester		
1st	493	20.7
2nd	954	40.2
3rd	929	39.1
Age of the pregnant woman		
Up to 34 years old	2092	88.0
Higher or equal to 35 years old	284	12.0
Pregestational nutritional status		
Underweight	96	6.0
Eutrophic	778	48.4
Overweight	457	28.4
Obesity	276	17.2
Parity		
Primiparous	747	57.5
Multiparous	552	42.5
Week of the 1st prenatal consultation		
Prior to the 13 th week	1720	85.1
After the 13 th week	302	14.9
Dietary supplement		
Yes	1881	82.5
No	399	17.5
Planned Pregnancy		
Yes	819	34.6
No	1551	65.4
Miscarriage		
None	1920	80.8
1	374	15.8
2	62	2.6
3 or more	20	0.8
Smoking during pregnancy		
No	2135	95.4
Yes	104	4.6
Frequency of smoking		
Daily	84	81.6
Weekly	10	9.6
Fortnightly	3	2.9
Monthly	1	1.0
Rarely	5	4.9
Alcoholism in pregnancy		
No	2070	92.5
Yes	169	7.5
Frequency of alcohol consumption		
Daily	2	1.2
Weekly	54	32.0
Fortnightly	29	17.2
Monthly	31	18.3
Rarely	53	31.3
Use of pure salt		
No	478	21.3
Yes	1765	78.7
Use of homemade seasoning		
No	1442	64.5
Yes	793	35.5
Use of industrialized seasoning		
No	900	40.2
Yes	1340	59.8
Frequency of eating out in days		
None	934	41.7
Between 1 to 3 days	786	35.0
Between 4 to 7 days	522	23.3

*For some variables, the n is lower than 2.376, either because it was information that the pregnant woman didn't answer or didn't know, or because she didn't hand in the salt, spice and urine samples.

Source: Candido (2023).

Characterization of the nutritional status of iodine

Of the 2,376 pregnant women evaluated, only 1891 delivered urine samples. Therefore, there was a loss of 485 urines, either because the pregnant woman answered only the questionnaire or because she gave up collecting urine later. Thus, the universe for analysis of the nutritional status of iodine was lower.

The median urinary iodine concentration among Brazilian pregnant women was 186.6 µg/L, ranging from 1.9 µg/L to 975.6 µg/L. The median urine concentration of each study center is described in Table 4.

Based on the epidemiological criteria adopted by the WHO, it was observed in the national scenario a prevalence of 36.7% (n=694) of iodine deficiency, 31% (n=586) of adequacy, 28.7% (n=543) above the need and 3.6% (n=68) of the pregnant women presented excessive iodine intake. According to the research center, iodine deficiency presented a higher prevalence in Palmas - TO (62.2%), followed by Vitória - ES (51.4%), Brasília - DF (48.1%) and São Luís - MA (41.3%). The city of Viçosa - MG had the highest proportion of pregnant women with iodine intake above the recommendations (36.9%), followed by Pinhais - PR, with 33.3%. Regarding excess, there was no prevalence (0%) in Vitória - ES and Brasília - DF presented only 0.7% (Figure 1).

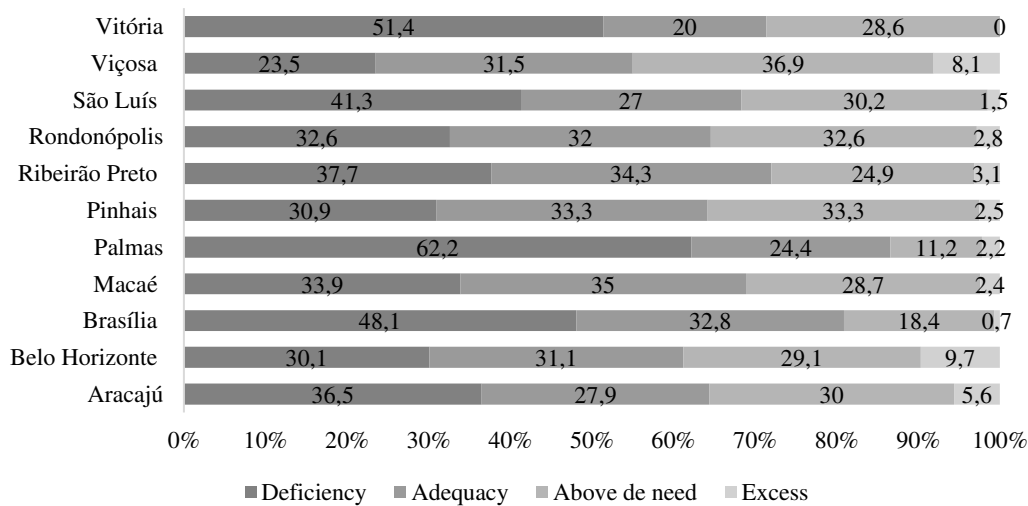


Figure 1. Prevalence of deficiency, adequacy, above the need and excess of iodine in Brazilian pregnant women according to the research center. Multicenter Study of Iodine Deficiency (EMDI - Brazil), 2019-2021.

Source: Candido (2023).

Concentration of iodine in food, water, salt, and seasonings

The median concentration of iodine in uncooked food, in its fresh form, was 19.4 $\mu\text{g}/100\text{g}$, ranging from 0.0 $\mu\text{g}/100\text{g}$ to 341.5 $\mu\text{g}/100\text{g}$, depending on the food and the center analyzed (Table 3).

Regarding drinking water, the median concentration of iodine was 2.9 $\mu\text{g}/\text{L}$ (P25: 1.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ - P75: 3.6 $\mu\text{g}/\text{L}$), according to Table 4.

In the salt samples analyzed, the median iodine concentration was 26.6 mg/Kg (P25:18.7 mg/Kg - P75:34.2 mg/Kg). It was observed adequate iodine concentration in 100.0% (n=14) of the salt samples of Belo Horizonte, in 90.5% (n=19) of the samples of Vitória, 85.7% (n=30) of the samples of Aracajú, 76.9% (n=30) of Ribeirão Preto, 72.2% (n=52) of Viçosa, 69.7% (n=23) of Rondonópolis, and 52.2% (n=24) of São Luís.

In the available retail salt brands, the iodine concentration in 13.5% (n=7) was below 15 mg/kg and 13.5% (n=7) was above 45 mg/kg.

In seasonings, the median concentration of iodine was 1.1 mg/100g ranging from 0.0 to 7.0 mg/100g according to the research center. Seasoning samples from pregnant women from Belo Horizonte (MG) were analyzed, where the median was 1.26 mg/100g, ranging from 0.9 to 4.3 mg/100g; Pinhais (PR) presented a median of 0.9 mg/100g, ranging from 0.00 to 1.8 mg/100g; Ribeirão Preto (SP) the median was 0.8 mg/100g, ranging from 0.0 to 2.1 mg/100g; in Viçosa (MG) the median was 1.2 mg/100g ranging from 0.00 to 4.1 mg/100g; in the samples of Vitória (ES) the median was 1.2 mg/100g ranging from 0.1 to 7.0 mg/100g and in Rondonópolis (MT) where the median was 1.3 mg/100g ranging from 0.0 to 3.9 mg/100g.

Table 3. Iodine concentration in foods consumed by Brazilian pregnant women according to the research center. Multicenter Study of Iodine Deficiency (EMDI - Brazil), 2019-2021.

Center	Region of Brazil	Uncooked food	Iodine concentration (µg/100g)
Aracajú	Northeast	White rice (<i>Oryza sativa</i>)	16.8
		Cassava flour (<i>Manihot esculenta</i>)	3.9
		Carioca beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	9.2
		Black beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	0.0
		Red beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	16.9
		Cornflakes (<i>Zea mays</i> L)	62.5
		Milk powder (<i>Bos taurus</i>)	4.6
Brasília	Midwest	White rice (<i>Oryza sativa</i>)	20.2
		Cassava flour (<i>Manihot esculenta</i>)	19.4
		Carioca beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	14.6
Macaé	South East	White rice (<i>Oryza sativa</i>)	18.2
		Cassava flour (<i>Manihot esculenta</i>)	7.6
		Carioca beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	21.2
		Black beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	0.0
		Red beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	9.0
		Maize bran (<i>Zea mays</i> L)	12.2
		Milk powder (<i>Bos taurus</i>)	6.0
Palmas	North	White rice (<i>Oryza sativa</i>)	19.4
		Carioca beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	24.2
		Cassava flour (<i>Manihot esculenta</i>)	34.7
		Red beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	43.6
		Sprinkles (<i>Manihot utilíssima</i>)	46.0
Pinhais	South	White rice (<i>Oryza sativa</i>)	21.8
		Cassava flour (<i>Manihot esculenta</i>)	15.3
		Carioca beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	5.4
		Black beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	2.9
		Red beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	15.7
		Maize bran (<i>Zea mays</i> L)	13.5
Ribeirão Preto	South East	Milk powder (<i>Bos taurus</i>)	19.8
		White rice (<i>Oryza sativa</i>)	14.9
		Cassava flour (<i>Manihot esculenta</i>)	0.3
		Carioca beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	19.7
		Black beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	9.7
São Luís	Northeast	Maize bran (<i>Zea mays</i> L)	7.7
		White rice (<i>Oryza sativa</i>)	31.9
		Cassava flour (<i>Manihot esculenta</i>)	8.2
		Carioca beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	29.1
Viçosa	South East	Black beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	25.6
		Brown rice (<i>Oryza sativa</i>)	48.0
		White rice (<i>Oryza sativa</i>)	50.4
		Cassava flour (<i>Manihot esculenta</i>)	48.3
		Carioca beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	53.7
		Black beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	42.7
		Red beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	40.3
Maize bran (<i>Zea mays</i> L)	57.0		
Vitória	South East	Milk powder (<i>Bos taurus</i>)	93.2
		White rice (<i>Oryza sativa</i>)	4.5
		Cassava flour (<i>Manihot esculenta</i>)	59.2
		Carioca beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	9.5
		Black beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	13.1
		Red beans (<i>Phaseolus vulgaris</i> L)	1.4
		Maize bran (<i>Zea mays</i> L)	14.7
		Milk powder (<i>Bos taurus</i>)	0.0

The raw foods were analyzed using the method proposed by Sveikina (1975), modified by Moxon and Dixon (1980), which is recognized and widely validated for iodine analysis in food samples, adapted by Perring (2001) and modified^{18,19}. **Source:** Candido (2023).

Consumption of iodine

The median iodine intake was 160.2 µg (P25:135.8 µg - P75:187.2 µg). About 49.8% (95%CI: 49.6 - 50.0) of the pregnant women had habitual iodine intake below 160 µg and none had excessive intake. The median habitual iodine intake of pregnant women according to the research center is shown in Table 4.

Table 4. Median iodine concentration in urine, water, salt and usual iodine intake samples according to research centers. Multicenter Study of Iodine Deficiency (EMDI - Brazil), 2019-2021.

Research Center	Urine (µg/L)			Usual daily intake of iodine (µg)			Water (µg/L)			Consumption Salt (mg/Kg)				
	P25	Median	P75	Average (IC95%)	Prevalence of inadequate intake % (IC95%)	P25	Median	P75	P25	Median	P75	P25	Median	P75
Aracajú	119.1	199.8	315.9	163.4 (162.9 - 163.9)	49.4 (48.8 - 50.0)	135.8	160.6	188.0	2.3	3.0	4.2	22.1	29.1	34.8
Belo Horizonte	136.5	210.0	299.2	162.9 (162.4 - 163.5)	49.7 (49.0 - 50.5)	135.8	160.2	186.5	2.8	3.6	4.3	25.0	33.1	37.6
Brasília	101.7	153.4	216.2	163.4 (162.7 - 164.0)	49.3 (48.5 - 50.1)	136.8	160.7	187.8	3.1	3.2	3.2	-	-	-
Macaé	135.0	186.1	283.1	162.9 (162.4 - 163.5)	50.2 (49.5 - 50.8)	135.7	159.9	187.3	1.7	3.9	18.4	-	-	-
Palmas	72.5	124.2	184.3	163.1 (162.3 - 163.9)	50.1 (49.1 - 51.2)	135.3	159.7	187.8	0.0	0.2	0.4	-	-	-
Pinhais	132.2	198.6	285.6	163.0 (162.6 - 163.5)	49.7 (49.1 - 50.3)	135.8	160.3	187.2	6.7	7.8	8.8	26.5	29.4	39.0
Ribeirão Preto	112.8	180.9	263.6	163.3 (162.9 - 163.8)	49.4 (48.8 - 50.0)	136.2	160.6	187.2	0.5	1.0	1.6	21.1	30.0	42.2
Rondonópolis	134.3	204.0	287.2	163.2 (162.7 - 163.7)	49.8 (49.1 - 50.5)	135.6	160.2	187.3	1.5	2.8	5.4	17.0	28.7	34.9
São Luís	110.5	179.8	272.3	162.6 (162.2 - 163.1)	50.5 (49.9 - 51.0)	135.4	159.6	186.8	0.0	0.0	0.9	10.5	16.1	21.9
Viçosa	152.5	238.4	342.0	162.7 (162.2 - 163.2)	50.2 (49.6 - 50.8)	135.5	159.8	186.7	2.5	2.9	3.8	21.7	28.0	34.6
Vitória	101.9	135.0	251.0	163.9 (162.8 - 165.1)	47.9 (46.5 - 49.4)	135.8	161.8	188.4	1.0	1.1	1.2	18.7	24.8	29.4
National	118.0	186.6	280.9	163.1 (162.9 - 163.2)	49.8 (49.6 - 50.0)	135.8	160.2	187.2	1.0	2.9	3.6	18.7	26.6	34.2

*P25 = Percentile 25; P75 = Percentile 75; IC95% = Confidence Interval 95%.

Source: Candido (2023).

DISCUSSION

According to the characterization of the nutritional status of iodine in Brazilian pregnant women, about 49,8% had habitual iodine intake below 160 µg, that is,

insufficient intake and none had excessive intake. In addition, the median concentration of urinary iodine was 186,6 µg/L, with a prevalence of 36,7% of deficiency, 28,7% above the need, and 3,6% of excess.

According to the region of location, Brazil has differences in climate, geographical, sociodemographic, cultural, and food characteristics. All these factors, directly and indirectly, affect the nutritional status of iodine²⁹. This can also be influenced by socioeconomic factors related to social class, occupation in the labor market, number of family members, schooling, family income, and culture, which determine the preferences and eating habits that interfere in the selection, use and, intra-family distribution of food and, consequently, the adequacy of iodine intake^{8,30}.

Furthermore, studies show that pregnant women with low income, lower education, and self-declared black and brown, are more likely not to use iodized salt, which is associated with deficiency, due to insufficient intake of salt which is the main food source of iodine³¹⁻³³.

In our study, we observed according to the Pre-gestational Body Mass Index that 45,6% of pregnant women were overweight. This result is close to that found by the Food and Nutrition Surveillance System (SISVAN) in 2020, where 1,087,538 pregnant women in Primary Health Care were evaluated, and of these, 564,136 (51.8%) were overweight³⁴. In pregnancy, excessive weight gain can increase maternal and perinatal morbidity, as well as fetal mortality, because it is a risk factor for Hypertensive Syndrome in Pregnancy, gestational diabetes, macrosomia, and prematurity^{35,36}.

Regarding the nutritional status of iodine, the median concentration of urinary iodine was 186,6 µg/L, indicating that Brazilian pregnant women had adequate nutritional status. However, it was observed that 36,7% had deficiency and 32,3% excess (considering intake above need and excess), demonstrating a coexistence of significant prevalence in both extremes in our study. The high prevalence of disability shows the social vulnerability that affects Brazilian pregnant women.

In a study conducted in Rio Grande do Sul with 147 pregnant women, the average iodine was 226,8 µg/L, demonstrating adequate iodine nutritional status, which corroborates our study³⁷. However, in a study conducted with pregnant women living in Ribeirão Preto, São Paulo, median iodine was 137,7 µg/L, indicative of iodine deficiency³⁸. And, in a study conducted in Diamantina, Minas Gerais, median iodine was 94,6 µg/L, and 74% of the 214 pregnant women investigated presented deficiency³⁹.

Evaluating urinary iodine among the centers participating in this study, the highest prevalence of iodine deficiency was in Palmas - TO, followed by Vitória - ES, Brasília - DF and São Luís - MA. In Brazil, iodine deficiency, considering school data, is more prevalent in the states of the North region, in some of the Midwest and Northeast regions, and in some states of this area such as Amazonas, Acre, Maranhão and Piauí, the prevalence of deficiency is higher, due to the lower consumption of iodine in consequence of the long distance and poor quality of roads, which make it difficult to access urban areas to buy iodized salt. In addition, as livestock is very widespread in this region, families end up consuming the coarse salt used for animal feed, which is usually not iodized¹⁴.

In contrast, we observed a highest proportion of pregnant women with intake above the recommendations was in Viçosa - MG, followed by Pinhais - PR; and excess was in Belo Horizonte, followed by Viçosa. In the southeastern and southern regions of Brazil, the population ingests a large amount of ultra-processed foods that have high caloric density and are rich in sugars, fats, and sodium¹⁴. In addition, it is necessary to consider that, especially during pregnancy, the high consumption of ultra-processed foods increases the risk for nutritional inadequacies, such as micronutrient deficiency, which can bring complications to the health of the mother and child, considered a global public health problem⁴⁰.

Ultra-processed and processed foods are made with iodized salt, which can increase the risk of excess⁴¹. In developed countries, foods such as meat, cheese and bread already make up the largest share of salt intake, while in developing countries, consumption of processed foods has increased in recent decades, influenced by rising incomes, urbanization, greater female participation in the labour market and changes in lifestyle⁴². However, the Brazilian legislation is flexible and allows salt to be used without iodine in the formulation of food products, if it changes the organoleptic properties, so it is necessary to periodically monitor the use of iodized salt by food industries, in order to achieve adequate iodine nutrition in the population^{7,43}.

Regarding the concentration of iodine in water and food, it is necessary to consider that it is variable according to the proximity of the region to the sea, climatic conditions, and the use of fertilizers containing iodine for food production. These factors may affect the environmental availability of iodine and, consequently, condition the contribution of this micronutrient to the population⁴⁵. Thus, the low concentration of

iodine in water, as evidenced in our study, may be associated with deficiency. The place that presented the highest concentration of iodine in the water was Pinhais (PR), different from what was expected, since it is a rainy region and the higher volume of precipitation causes increased water levels in the reservoirs, resulting in dilution and lower concentration of the mineral in the water⁴⁵.

According to the evaluation of the salt consumption of Brazilian pregnant women, the median iodine in the samples was 26,6 mg/kg, a value that is within the recommended range of 15 to 45 ppm⁴³. Corroborating with our study, although superior, in the National Survey for Assessment of the Impact of Salt Iodation of schoolchildren, the same methodology and range of iodization was used to evaluate the salt. Thus, the authors observed that the mean iodine in the samples was $40,14 \pm 2,72$ $\mu\text{g/g}$, and was also considered adequate¹². Regarding the evaluation of the seasonings, most were homemade, without indications of ingredients or the presence of salt, which justifies the presence of iodine in different concentrations in most of the samples analyzed.

Considering food consumption, about 49,8% of pregnant women studied did not meet the estimated average need for iodine, considering the EAR⁴⁶. Stratifying by evaluated center, the place with the lowest usual consumption of iodine was São Luís with 159,6 μg and, consequently, with the highest percentage of inadequacy (50.5%). However, it is necessary to consider that the food consumption of pregnant women can be influenced by family, cultural beliefs, desires for specific foods, and physiological changes, such as nausea and vomiting⁴⁷.

As limitations of this study, we can cite the use and random application of the 24-hour recall in the period of validity of the research in different centers may have reduced the ability of this instrument to capture sporadic consumption of important dietary sources of iodine, like fish. In addition, the concentration of iodine in food was biased by the high variability of this nutrient in the food and by the use of nutritional composition information from composition tables of other nationalities. Finally, this is a cross-sectional study, which does not allow us to assess cause and effect. However, it allows us to build an overview of the situation of Brazilian pregnant women.

The strengths of this study include the national scope of the sample, which is essential for investigating the current iodine status of Brazilian pregnant women. In addition, through this study, it was possible to know the situation of Brazilian pregnant women regarding the nutritional status and food availability of iodine, allowing the development of strategies and effective public policy actions.

FINAL CONSIDERATIONS

Brazilian pregnant women had an adequate iodine nutritional status, but a high prevalence of iodine deficiency and excess was observed, which may be a reflection of the social, economic and health inequalities among Brazilian women.

In addition, we observed that the concentration of iodine in water, food, salt and seasonings varied according to geographical region, so iodine deficiency may also be caused by ecological factors.

REFERENCES

1. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi Yarandi R, Azizi F. Maternal Urinary Iodine Concentration and Pregnancy Outcomes in Euthyroid Pregnant Women: a Systematic Review and Meta-analysis. **Biol Trace Elem Res.** 2020;197(2):411–20.
2. Zimmermann MB, Andersson M. Global perspectives in endocrinology: Coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. **Eur J Endocrinol.** 2021;185(1):R13–21.
3. 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: a guide for programme managers.** World Heal Organ (WHO), Geneva. 2007; 3:1–107. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43781/1/9789241595827_eng.pdf
4. Dold S, Zimmermann MB, Jukic T, Kusic Z, Jia Q, Sang Z, et al. Universal salt iodization provides sufficient dietary iodine to achieve adequate iodine nutrition during the first 1000 days: A cross-sectional multicenter study. **J Nutr.** 2018;148(4):587–98. Available from: <https://doi.org/10.1093/jn/nxy015>
5. Brazil. National Health Surveillance Agency. **Federal Law n. 6.150, of December 3, 1974: provides for the mandatory iodization of salt for human consumption, its control by the health authorities and other provisions.** Official Gazette of the Federative Republic of Brazil, Executive Branch. 1974 [cited 2023 Dec 27]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6150.htm
6. Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). **Household Budget Survey 2008-2009: Tables of Nutritional Composition of Food Consumed in Brazil.** Ministry of Planning, Budget and Management. 2011.
7. Brazil. National Health Surveillance Agency (Anvisa). **RDC No. 23, of April 24, 2013.** Provides for iodine content in salt intended for human consumption and other measures. Federal Official Gazette: section 1, Brasília, Federal District, April 24, 2013.
8. Candido AC, Azevedo FM, Machamba AAL, Pinto CA, Lopes SO, Macedo M de S, et al. Implications of iodine deficiency by gestational trimester: A systematic review. **Arch Endocrinol Metab.** 2020;64(5):507–13.
9. Patriota, E.S.O.; Lima, I.C.C.; Nilson, E.A.F.; Franceschini, S.C.C.; Gonçalves, V.S.S.; Pizato N. Prevalence of insufficient iodine intake in pregnancy worldwide: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Clin Nutr.** 2022;76(5):703–15.
10. Farebrother J, Zimmermann MB, Abdallah F, Assey V, Fingerhut R, Gichohi-Wainaina WN, et al. Effect of Excess Iodine Intake from Iodized Salt and/or Groundwater Iodine on Thyroid Function in Nonpregnant and Pregnant Women, Infants, and Children: A Multicenter Study in East Africa. **Thyroid.** 2018;28(9):1198–210.
11. Liu L, Liu J, Wang D, Shen H, Jia Q. Effect of Urinary Iodine Concentration in Pregnant and Lactating Women, and in Their Infants Residing in Areas with Excessive Iodine in Drinking Water in Shanxi Province, China. **Biol Trace Elem Res.** 2020;193(2):326–33.

12. Santos IS, Almeida JC. **National Survey to Assess the Impact of Salt Iodization (PNAISAL)**. 2016;
13. Iodine Global Network. **Global scorecard of iodine nutrition in 2021**. 2021. p. 15. Available from: https://www.ign.org/cm_data/IGN_Global_Scorecard_2021_7_May_2021.pdf
14. Cesar JA, Santos IS, Black RE, Chrestani MAD, Duarte FA, Nilson EAF. Iodine status of Brazilian school-age children: A national cross-sectional survey. **Nutrients**. 2020;12(4):1–15.
15. Manousou S, Stål M, Eggertsen R, Hoppe M, Hulthén L, Filipsson Nyström H. Correlations of water iodine concentration to earlier goitre frequency in Sweden - An iodine sufficient country with long-term iodination of table salt. **Environ Health Prev Med**. 2019;24(1):1–8.
16. Macours P, Aubry JC, Hauquier B, Boeynaems JM, Goldman S, Moreno-Reyes R. Determination of urinary iodine by inductively coupled plasma mass spectrometry. **J Trace Elem Med Biol**. 2008;22(2):162–5.
17. Moxon RED, Dixon EJ. Semi-automatic Method for the Determination of Total Iodine in Food. **Analyst**. 1980;105(1249):344–52.
18. Perring L, Basic-Dvorzak M, Andrey D. Colorimetric determination of inorganic iodine in fortified culinary products. **Analyst**. 2001;126(7):985–8.
19. Miner G. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. **Am Water Work Assoc J**. 2006; 98:130.
20. Instituto Adolfo Lutz. **Physical and Chemical Methods for Food Analysis**. 1AD; 6:1–1000.
21. Crispim SP et al. **Photographic Manual of Food Quantification**. 1st ed. Federal University of Paraná: Curitiba, Paraná; 2017. 150 p.
22. Moshfegh AJ, Rhodes DG, Baer DJ, Murayi T, Clemens JC, Rumpler W V., et al. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. **Am J Clin Nutr**. 2008;88(2):324–32. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.324>
23. Milagres RCR de M, Souza ECG, de Peluzio M do CG, Franceschini S do CC, Duarte MSL. Food Iodine Content Table compiled from international databases Tabela do Conteúdo de Iodo de Alimentos compilada de bancos de dados internacionais. **Rev Nutr**. 2020; 33:1–12.
24. Silva DLF, Crispim SP, Almeida CCB, Schrubbe V, Azevedo FM, de Faria FR, et al. Improving Pregnant Women's Iodine Intake Estimates and Its Prevalence of Inadequacy through the Use of Salt and Seasoning Covariates. **Nutrients**. 2023;15(4).
25. Luo H, Dodd KW, Arnold CD, Engle-Stone R. Introduction to the SIMPLE Macro, a Tool to Increase the Accessibility of 24-Hour Dietary Recall Analysis and Modeling. **J Nutr**. 2021;151(5):1329–40.
26. Allen LH, Carriquiry AL, Murphy SP. Perspective: Proposed Harmonized Nutrient Reference Values for Populations. **Adv Nutr**. 2020;11(3):469–83.

27. Institute Inc.: Cary, NC U. **SAS onDemand for Academics Version**. 2021 [cited 2023 Jul 6]. Available from: https://www.sas.com/en_us/software/on-demand-for-academics.html
28. Brazil. Ministry of Health. **Pregnant women's booklet**. In: Ministry of Health. 2022. p. 2-48.
29. Campos R de O, Barreto I dos S, Maia LR de J, Rebouças SCL, Cerqueira TL de O, Oliveira CA, et al. Iodine nutritional status in Brazil: a meta-analysis of all studies performed in the country pinpoints to an insufficient evaluation and heterogeneity. **Arch Endocrinol Metab**. 2015;59(1):13–22.
30. Da Silva FTR, Holanda KP, Costa AB, Christinelli HCB, De Pontes KVZ, De Melo SCCS, et al. Fatores associados ao estado nutricional durante a gestação / Factors associated with nutritional status during pregnancy. **Brazilian J Heal Rev**. 2021;4(2):7292–303.
31. Kedir H, Berhane Y, Worku A. Subclinical Iodine Deficiency among Pregnant Women in Haramaya District, Eastern Ethiopia: A Community-Based Study. **J Nutr Metab**. 2014;2014.
32. Lean MIFA, Lean MEJ, Yajnik CS, Bhat DS, Joshi SM, Raut DA, et al. Iodine status during pregnancy in India and related neonatal and infant outcomes. **Public Health Nutr**. 2014;17(6):1353–62.
33. Bath SC, Furmidge-Owen VL, Redman CWG, Rayman MP. Gestational changes in iodine status in a cohort study of pregnant women from the United Kingdom: Season as an effect modifier. **Am J Clin Nutr** [Internet]. 2015;101(6):1180–7. Available from: <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.105536>
34. Brazil. Ministry of Health. **Food and nutritional situation of pregnant women in Primary Health Care in Brazil**. 2022. 21 p. Available from: <https://aps.saude.gov.br/>
35. Costa ACC, Branco BB, Andrade MAH, Costa PL de S, Andrade JF. Nutritional status of high-risk pregnant women in a public maternity hospital and its relationship with maternal-fetal outcomes. **Pará Res Med J**. 2021;5.
36. Padilha PDC, Saunders C, Machado RCM, Da Silva CL, Bull A, Sally EDOF, et al. Association between pre-gestational nutritional status and risk prediction of gestational complications. **Rev Bras Ginecol e Obstet**. 2007;29(10):511-8.
37. Soares R. Thyroid volume is associated with family history of thyroid disease in pregnant women with adequate iodine intake: a cross-sectional study in southern Brazil. **J Endocrinol Invest**. 2008;31(1):614-7. Available from: <https://medium.com/@arifwicaksanaa/pengertian-use-case-a7e576e1b6bf>
38. Ferreira SMS, Navarro AM, Magalhães PKR, Maciel LMZ. Iodine insufficiency in pregnant women from the State of São Paulo. **Arq Bras Endocrinol Metabol**. 2014;58(3):282–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24863091>
39. Macedo M de S. **Maternal Iodine Nutritional Status During Pregnancy and Lactation and Its Relation to Iodine Deficiency in Newborns and Infants in the Municipality of Diamantina - MG**. Postgraduate Program in Health Sciences, Fac Med, Univ Fed Minas Gerais. 2017.

40. da Rocha Mariano K, Andrade GC, Louzada MLC, Nakamura MU, Araujo E, Souza E. Ultra-processed foods and the nutritional quality of the diet of Brazilian pregnant women. **Rev Assoc Med Bras.** 2023;69(1):169–74.
41. Cristóvão A, Gonçalves C, Santos D, Brito FSB. **Human Salt Consumption: From History to the Construction of Balances.** V. 21. 2021. 2-4 p.
42. Knowles J, van der Haar F, Shehata M, Gerasimov G, Bimo B, Cavenagh B, et al. Iodine intake through processed food: Case studies from Egypt, Indonesia, the Philippines, the Russian federation and Ukraine, 2010–2015. **Nutrients.** 2017;9(8):2010–5.
43. Anvisa. **Results of the monitoring of iodine content in salt intended for human consumption.** 2016;1-15.
44. Linhares D, Garcia P, Rodrigues A. **Environmental bioavailability of iodine: The case of the Azores Participation.** 6th Int Geol Medical Conference. 2016;27–27.
45. Pinto CA, de Castro Morais D, Franceschini S do CC, Vieira Ribeiro SA, Filomeno Fontes EA, Pelucio Pizato NM, et al. Iodine Concentration in Drinking Water in the Same or Different Seasons of the Year in Brazilian Macroregions. **J Nutr Metab.** 2022; 2022:1–5.
46. Institute of Medicine (IOM). **Dietary Reference Intakes (DRIs): Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.** 2001.
47. Silva GB. **What, When, How Much and Where Do Brazilian Pregnant Women Eating in Primary Health Care?** Federal University of Paraná. 2021.

4.2.2 Artigo Original 2: Fatores associados à deficiência e ao excesso de iodo na gestação: Estudo EMDI-Brasil

Aline Carare Candido, Francilene Maria Azevedo, Sarah Aparecida Vieira Ribeiro, Anderson Marliere Navarro, Mariana de Souza Macedo, Edimar Aparecida Filomeno Fontes, Sandra Patricia Crispim, Sylvia do Carmo Castro Franceschini.

RESUMO

Introdução: O iodo é essencial para a síntese de hormônios tireoidianos, em que a deficiência pode provocar na gestação aborto espontâneo e hipotireoidismo e o excesso, disfunções tireoidianas. **Objetivo:** Avaliar os fatores associados à deficiência e ao excesso de iodo em gestantes brasileiras. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, realizado com gestantes das cinco macrorregiões brasileiras maiores de 18 anos e usuárias da rede pública de saúde. Foi aplicado um questionário semiestruturado para a coleta das informações socioeconômicas, demográficas, ambientais e de saúde. Para a caracterização do estado nutricional de iodo das gestantes, foi determinada a Concentração de Iodo Urinário (CIU). A disponibilidade alimentar de iodo foi avaliada por meio da análise do teor de iodo em amostras de água, sal de consumo domiciliar e em temperos. Para estimativa do consumo alimentar, foi aplicado o recordatório de 24 horas. Na análise estatística, foi utilizado o teste *de Shapiro-Wilk* para avaliar a normalidade das variáveis. Na análise descritiva, foram apresentadas as frequências absolutas e relativas e medidas de tendência central e de dispersão. Para verificar a associação entre as variáveis obstétricas e socioeconômicas com a CIU, foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson. E para avaliar os fatores associados ao estado nutricional de iodo, foi realizada a regressão logística multinomial hierarquizada. O nível de significância adotado foi $p \leq 0,05$. **Resultados:** A mediana da CIU entre as gestantes foi de 186,7 $\mu\text{g/L}$, sendo que a prevalência de deficiência de iodo foi 36,7%, acima da necessidade foi 28,7% e de excesso 3,6%. Houve maior chance de deficiência entre as gestantes não-brancas (OR = 1.83; IC95%:1.27 – 2.64) e menor chance entre as gestantes que não exerciam trabalho remunerado (OR = 0.71; IC95%:0.52 – 0.98). Por outro lado, gestantes que estavam no terceiro trimestre de gestação apresentaram menor chance de ter ingestão de iodo acima da necessidade (OR = 0.52; IC95%:0.31 – 0.88). **Conclusão:** Diferentes fatores foram associados ao estado nutricional de iodo no Brasil, por isso, é importante desenvolver ações de saúde pública focadas na importância do iodo para a saúde materna.

Palavras-chave: Iodo. Estado nutricional. Gravidez. Cuidado Pré-Natal. Brasil.

INTRODUÇÃO

O iodo é um micronutriente essencial para a síntese de hormônios tireoidianos, que atuam no metabolismo basal, auxiliam no crescimento ósseo e no desenvolvimento do sistema nervoso central (GONZÁLEZ-MARTÍNEZ et al., 2021). A deficiência, ocasionada pela menor ingestão alimentar de iodo, culmina na redução da ação e produção desses hormônios, que pode provocar na gestação, aborto espontâneo e hipotireoidismo (CORCINO et al., 2019). E para a criança, pode causar baixo peso ao nascer, problemas físicos, neurológicos e intelectuais (ZHANG et al., 2022).

Desde o início da gravidez, a recomendação diária de ingestão de iodo é de 250 µg (WHO, 2007). Mas, devido à baixa concentração de iodo nos alimentos e às alterações fisiológicas que ocorrem na gestação, como aumento da filtração glomerular, que elimina cerca de 50% de iodo na urina e a intensa transferência de hormônios tireoidianos ao feto, a gestante fica susceptível a deficiência, o que pode resultar nos Distúrbios por Deficiência de Iodo (DDI) (MONAGHAN et al., 2021).

Neste contexto, foi implementada no mundo, a iodação universal do sal, que em 123 países é obrigatória e em 21, é voluntária (WHO, 2021). No Brasil, desde dezembro de 1974 a iodação do sal destinado ao consumo humano é obrigatória (BRASIL, 1974). A legislação obrigatória é considerada a abordagem mais confiável para garantir a iodação do sal, mas a voluntária também pode ser eficaz, pois na maioria dos países com fortificação voluntária, o estado nutricional de iodo da sua população é adequado (GLOBAL FORTIFICATION DATA EXCHANGE, 2021).

Assim, a iodação do sal mostrou-se uma política eficaz e econômica, que contribuiu para a melhora do estado nutricional em diversos locais (EASTMAN; MA; LI, 2019). Entretanto, apesar dos progressos alcançados, a deficiência de iodo ainda acomete aproximadamente 60% das gestantes em todo mundo (IODINE GLOBAL NETWORK; 2023).

Por outro lado, a ingestão excessiva de iodo, que pode resultar de uma alimentação ou de águas subterrâneas naturalmente ricas em iodo, pode provocar disfunções tireoidianas, como hipertireoidismo, hipotireoidismo, bócio e autoimunidade da tireoide durante a gestação (ZIMMERMANN; ANDERSON, 2021; CALCATERRA et al., 2022).

Diante do exposto, é importante realizar um estudo que considere as diferenças econômicas, de desenvolvimento, de solo e clima inerentes de cada macrorregião brasileira, para real diagnóstico do estado nutricional de iodo das gestantes. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar os fatores associados à deficiência e ao excesso de iodo em gestantes brasileiras.

MÉTODOS

Delineamento e população do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional e de delineamento transversal, realizado com gestantes brasileiras. Essa pesquisa faz parte do Estudo Multicêntrico de Deficiência de Iodo (EMDI-Brasil) que teve o objetivo de avaliar o perfil nutricional de iodo, sódio e potássio no grupo materno-infantil por meio de um recorte transversal na gestação e período de lactação.

Os centros de pesquisa foram convidados considerando a infraestrutura da instituição local, sendo todos vinculados a Instituições de Ensino Superior, bem como a existência de pesquisadores de reconhecida formação na área e a disponibilidade da equipe em participar do estudo. Desta forma, as cinco macrorregiões brasileiras foram representadas, bem como, regiões litorâneas e interioranas.

O EMDI-Brasil foi desenvolvido em Centros de Pesquisa de 11 municípios distribuídos em nove estados e o Distrito Federal. Os municípios investigados foram: Palmas (TO), Aracajú (SE), São Luís (MA), Macaé (RJ), Belo Horizonte (MG), Viçosa (MG), Vitória (ES), Ribeirão Preto (SP), Rondonópolis (MT), Brasília (DF) e Pinhais (PR).

Aspectos éticos

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) sob parecer 2.496.986 e pelos Comitês de Ética em Pesquisa com Seres Humanos de todas as instituições envolvidas no estudo. A coleta de dados foi realizada somente após a autorização e assinatura das gestantes do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Todas as gestantes receberam orientações sobre a importância do iodo para a sua saúde e de seu filho.

Esse projeto foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo 408295/2017 e pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) processo 23075.057370/2020-01.

Cálculo amostral

Para o cálculo amostral, foi definida uma amostra aleatória simples, com uma proporção mínima de 8%, prevalência estimada de 50% (intervalo de 4% a 12%) e nível de confiança de 95%, resultando em 177 indivíduos. Após incluir 10% para possíveis perdas, o tamanho

amostral foi de 195 gestantes. Este dimensionamento foi o mesmo para todos os centros do estudo, totalizando uma amostra final de 2.145 gestantes.

Para o cálculo do poder amostral para estudos transversais, foi utilizado o programa OpenEpi versão 3.01, adotando um intervalo de confiança de 95%. A variável de exposição considerada foi a raça (branca/não branca), visto que a raça não branca é considerada fator de risco para a deficiência de iodo (desfecho). Após o cálculo, o poder obtido foi de 93,64%.

Critérios de inclusão e não inclusão

Foram consideradas elegíveis as gestantes usuárias da rede pública de saúde. Não foram incluídas gestantes com idade inferior a 18 anos, com histórico de doença e/ou cirurgia tireoidiana, diagnóstico referido de hipotireoidismo, hipertensão prévia ou síndrome hipertensiva da gravidez.

Coleta de dados

Foi realizada a coleta de dados com gestantes que estavam no primeiro, segundo ou terceiro trimestre gestacional, em uma única entrevista. Em cada local estudado, tinha uma equipe responsável pela coleta, que era composta por um coordenador de centro e por alunos de graduação, mestrado e, em alguns casos, doutorado.

A coleta ocorreu entre outubro de 2018 e janeiro de 2021. O primeiro contato com a gestante foi realizado nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de cada município, onde foram esclarecidas as dúvidas sobre o projeto e coletadas as assinaturas do TCLE. Em seguida, foi aplicado um questionário semiestruturado para a coleta das informações socioeconômicas, demográficas, ambientais e de saúde das gestantes que foi construído e aplicado presencialmente por meio da plataforma de coleta e gerenciamento *online* de dados e pesquisas: o *Resarch Electronic Data Capture (RedCap®)*.

O questionário foi subdividido em quatro partes, sendo a primeira composta por perguntas relacionadas a idade, trimestre de gestação e histórico de doenças tireoidianas, classificando a gestante como elegível ou inelegível. Em caso de ineligibilidade, a entrevista era encerrada e a gestante recebia orientações nutricionais e um pôster destacando a importância do iodo para a sua saúde e de seu filho.

A segunda parte foi referente a avaliação do perfil de saúde das gestantes. A terceira parte foi sobre os hábitos de aquisição, armazenamento e consumo do sal no ambiente domiciliar e temperos industrializados ou compostos artesanais. A quarta parte compreendeu

questões sobre o consumo de álcool e cigarros. E a quinta parte foi referente a questões sobre a renda familiar, nível de instrução materna, ocupação no mercado de trabalho, número de pessoas (aglomeração domiciliar), entre outras informações. Depois da coleta, realizou-se as etapas de processamento, validação e análise dos dados.

Coleta e análise da urina

Para a caracterização do estado nutricional de iodo das gestantes, foi determinada a Concentração de Iodo Urinário (CIU), preconizada como indicador bioquímico de maior sensibilidade à deficiência de iodo e marcador nutricional da ingestão dietética recente.

Durante a entrevista, as gestantes foram orientadas quanto aos procedimentos para a coleta e acondicionamento das amostras de urina. Como procedimento padronizado de coleta, adotou-se a coleta de 10 mL de urina casual em recipiente estéril, hermeticamente vedado e previamente identificado. As amostras foram separadas em alíquotas de 5 mL e armazenadas a -20°C nos respectivos centros colaboradores até a data de envio ao Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP) de Ribeirão Preto.

Para as análises foi utilizado o espectrômetro de massas com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) modelo *Elan DRC II* (Perkin-Elmer, Norwalk, CT) operando com argônio de alta pureza (99,999%, White Martins, Brasil). Para o preparo das amostras e para análise no ICP-MS foi utilizado o método proposto por Marcus et al., (2008) com algumas modificações, sendo 500 μL de cada amostra de urina diluída com 9 mL de solução contendo TMAH 1% (v/v) + 0,01% Triton X-100. As curvas de calibração foram preparadas em meio de urina base de origem bovina nas mesmas condições das amostras (MARCUS et al., 2008). O controle de qualidade dos resultados foi realizado com análise de material de referência certificada de urina proveniente da *National Institute of Standards and Technology* (NIST), SRM 2670a - *Toxic Elements in Freeze-Dried Urine*.

A CIU foi classificada segundo os critérios epidemiológicos definidos pela Organização Mundial de Saúde, onde uma excreção urinária menor que 150 $\mu\text{g/L}$ é considerado deficiência de iodo, de 151 a 249 $\mu\text{g/L}$ adequado, de 250 a 499 $\mu\text{g/L}$ acima da necessidade e maior igual a 500 $\mu\text{g/L}$, excesso (WHO, 2007).

Coleta e análise do sal e temperos

A disponibilidade alimentar de iodo foi avaliada por meio da análise do teor de iodo em amostras de sal de consumo domiciliar e em fontes alternativas ao consumo deste, sob a forma pura como temperos industrializados ou caseiros. As amostras de sal, temperos industrializados ou caseiros foram coletadas em uma subamostra de 20% da população estudada, durante a visita domiciliar.

Foram coletados cerca de 50 gramas do sal de consumo familiar e 20 gramas de tempero industrializado ou composto artesanal em recipiente plástico hermeticamente vedado e previamente identificado. As amostras de sal permaneceram armazenadas em recipiente vedado, em local seco e arejado até o momento da análise e as amostras de temperos foram congeladas a -20°C até a data de envio ao Laboratório de Química e Análises de Alimentos do Departamento de Tecnologia de Alimentos da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

Entretanto, a avaliação do sal de consumo e dos temperos não foi realizada nos centros Brasília, Macaé e Palmas devido a interrupção da coleta ocasionada pela pandemia do Covid-19.

Para a avaliação do teor de iodo no sal, foi utilizado o método titulométrico recomendado pelo Ministério da Saúde e analisado de acordo com o manual do Instituto Adolfo Lutz (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2008). Foram consideradas adequadas as amostras com teor de iodo entre 15 e 45 mg/kg de sal conforme o recomendado pela RDC nº 23, de 24 de abril de 2013 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2013). Já para a avaliação do iodo nos temperos foi utilizado inicialmente o método de Moxon e Dixon, adaptado por Perring *et al.*, em triplicata, de forma cega e aleatória (MOXON; DIXON, 1980; PERRING *et al.*, 2001).

Coleta e análise da água

As amostras de água foram coletadas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de todos os centros, em dois frascos de polietileno de 200 mL cada (prova e contra prova), nas quatro estações do ano: primavera, verão, outono e inverno, uma vez que a concentração de iodo na água é variável em períodos chuvosos e mais quentes.

Após a coleta, as amostras foram levadas para os centros de pesquisa de cada local de estudo e mantidas congeladas (-18°C) até a data de envio ao Laboratório de Química e Análises de Alimentos do Departamento de Tecnologia de Alimentos da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

As amostras foram transportadas congeladas em caixas térmicas e após a recepção no laboratório responsável, foram mantidas à temperatura de 4°C até o momento da análise.

A quantificação da concentração de iodo na água foi realizada utilizando o método descrito no *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*, 4500-IB, método espectrofotométrico “Leuco Cristal Violeta”, que determina o iodo aquoso sob a forma de iodo elementar e ácido hipoiódico (MINER, 2006).

Esta análise foi realizada em triplicata e para a obtenção de melhores resultados, as leituras das absorbâncias foram realizadas nas mesmas condições da solução padrão, após cinco minutos da adição do indicador “Leuco Cristal Violeta”. A partir da curva analítica, os resultados foram expressos em μg de Iodo μL^{-1} .

Avaliação do consumo alimentar

Para estimativa do consumo alimentar das gestantes, durante a entrevista na UBS, foi aplicado um recordatório de 24 horas (R24H) em toda amostra, seguido pela reaplicação de um segundo em uma subamostra de 18,3%. O método do múltiplo-passo foi utilizado na condução da entrevista e o Manual de Quantificação Alimentar Brasileiro foi utilizado para a quantificação das porções alimentares do R24H (MOSHFEGH et al., 2008; CRISPIM et al., 2017). Para a estimação do consumo de iodo foi utilizada a Tabela de Composição de Iodo em Alimentos (TCIA) (MILAGRES et al., 2020). Dados de composição de iodo provenientes de outras tabelas foram consultados quando não disponíveis na TCIA (SILVA et al., 2023).

A ferramenta *University of California, Davis (UCD)/National Cancer Institute (NCI) Simulating intake of micronutrients for Policy Learning and Engagement (SIMPLE)* foi utilizada para quantificar a ingestão habitual de iodo e a prevalência de inadequação da ingestão, minimizando o efeito da variabilidade intraindividual sobre essas estimativas (LUO et al., 2021).

A adequação da ingestão dietética de iodo foi baseada nos valores de referência de ingestão harmonizados propostos para populações, a fim de permitir a comparação dos resultados entre distintos contextos epidemiológicos. Assim, foram considerados os valores de *Average Requirement* (H-AR<160 μg) e *Upper Level Intake* (H-UL>600 μg) para estimar o percentual de gestantes com ingestão insuficiente e excessiva, respectivamente (ALLEN; CARRIQUIRY; MURPHY, 2020).

As análises foram feitas para a amostra total e estratificadas por Centro de Pesquisa, considerando os parâmetros obtidos na análise da amostra total. O *software SAS OnDemand*

for academics version (SAS Institute Inc.: Cary, NC, USA) foi utilizado nas estimativas de ingestão habitual de iodo (SAS, 2021).

Análise estatística

Os bancos de dados foram exportados do *software RedCap®* para o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 21.0 para a análise exploratória, com o intuito de avaliar a consistência dos dados e para a realização das análises estatísticas descritivas.

O teste *de Shapiro-Wilk* foi aplicado para verificação do padrão de distribuição das variáveis quantitativas, seguido da análise visual por meio do histograma. Foram apresentadas as frequências absolutas e relativas e medidas de tendência central e de dispersão, sendo utilizado para as variáveis paramétricas, a média com desvio padrão ou intervalo de confiança (IC95%) e, para as variáveis não paramétricas, mediana com intervalo interquartil ou percentil 25 e 75.

Para verificar a associação entre as variáveis obstétricas e socioeconômicas com a CIU, foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson, com intervalo de confiança de 95%, considerando os extremos da excreção urinária, que foi categorizada em percentil 25, que compreendeu valores $\leq 118,05 \mu\text{g/L}$ e percentil 75, com valores $\geq 280,93 \mu\text{g/L}$.

Também foi utilizado o programa *Statistical Software* (STATA) versão 14.0 para a análise de regressão logística multinomial, a fim de avaliar os fatores associados ao estado nutricional de iodo, com a adição das variáveis por níveis, de acordo com o modelo teórico hierarquizado (Figura 1).

Na variável consumo alimentar utilizada nas análises, foi incluída a quantidade de iodo ingerida por meio da água, sal, temperos e alimentos. E, embora a quantidade de temperos utilizada tenha sido incluída na variável consumo alimentar de iodo, a variável que indicava se a gestante utilizava tempero caseiro ou industrializado também foi incluída entre as variáveis proximais, porque pode ser que no dia em que o recordatório foi aplicado, a gestante não tenha usado tempero no preparo dos alimentos (Figura 1).

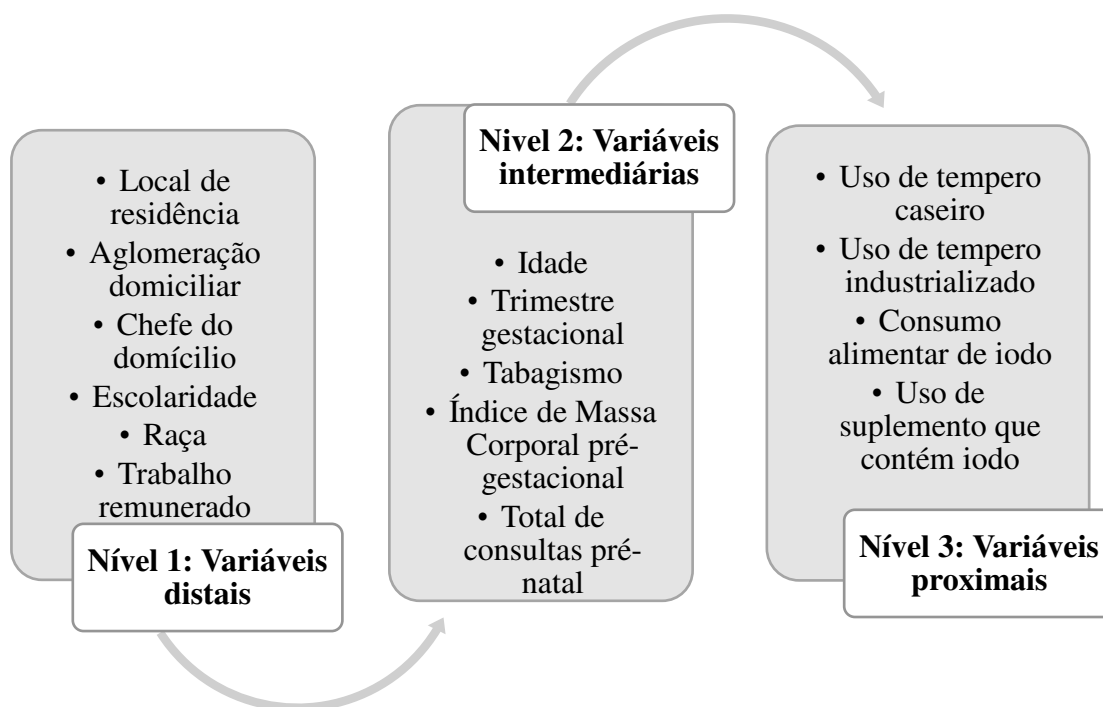


Figura 1. Modelo teórico hierarquizado. Viçosa, 2019-2021.

Fonte: Candido (2024).

Para análise, o iodo urinário foi classificado em três categorias: deficiência, adequado e acima da necessidade. As variáveis que apresentaram valor $p \leq 0,20$ em seu nível foram incluídas no nível seguinte a fim de verificar dentre as variáveis do modelo teórico, quais eram os potenciais fatores de risco.

O efeito de cada variável sobre o desfecho, foi avaliado separadamente no seu nível e foram consideradas associadas, no modelo final, as variáveis que apresentaram valor $p \leq 0,05$, sendo apresentado os valores de *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Foram coletadas informações de 2.376 gestantes brasileiras. Em alguns centros onde a pesquisa foi realizada, mais de 195 gestantes foram avaliadas, porque concomitante a esse estudo, estavam sendo desenvolvidos outros trabalhos com diferentes objetivos que iriam utilizar essa mesma amostra. Por outro lado, alguns centros não alcançaram o tamanho amostral definido, devido a interrupção da coleta de dados ocasionada pela pandemia da Covid-19.

Assim, foram coletados dados de 273 (11,5%) gestantes em Aracajú (SE), 202 (8,5%) em Brasília (DF), 162 (6,8%) em Belo Horizonte (MG), 220 (9,3%) em Macaé (RJ), 93 (3,9%) em Palmas (TO), 282 (11,9%) em Pinhais (PR), 278 (11,7%) em Ribeirão Preto (SP), 235

(9,9%) em Rondonópolis (MT), 299 (12.6%) em São Luís (MA), 272 (11.4%) em Viçosa (MG) e 60 (2,5%) em Vitória (ES).

Dentre as gestantes avaliadas, 485 responderam somente ao questionário e não concluíram as demais etapas do estudo, como a entrega da amostra de urina. A equipe de coleta tentou por três vezes a busca ativa a essas gestantes para incentivo da coleta de urina, mas, sem sucesso. Desta forma, o universo para análise do estado nutricional de iodo foi menor.

A concentração mediana de iodo urinário entre as gestantes foi de 186,7 µg/L (P25:118,05 µg/L – P75:280,93 µg/L). Considerando os critérios epidemiológicos da OMS, no cenário nacional, a prevalência de deficiência de iodo foi 36,7% (n=694), de adequação foi de 31% (n=586), acima da necessidade foi 28,7% (n=543) e de excesso, foi de 3,6% (n=68).

Na Tabela 1, observou-se maior proporção de CIU no percentil 25 entre as gestantes não brancas (77.9%), que residiam na zona rural (6.8%) e que realizaram sete ou mais consultas (23.6%). E maior proporção de CIU no percentil 75 entre as gestantes que não trabalhavam (62.2%), que moravam com três ou mais pessoas no domicílio (73.6%) e entre primíparas (68.7%).

Tabela 1. Associação entre a Concentração de Iodo Urinário e variáveis obstétricas e socioeconômicas de gestantes brasileiras. EMDI - Brasil, 2019-2021.

Variáveis	Concentração de Iodo Urinário			Valor p
	Percentil 25 N (%)	Percentil 75 N (%)	Total N (%)	
Raça				
Branca	104 (22.1%)	148 (31.2%)	600 (26.8%)	0.002
Não branca*	367 (77.9%)	326 (68.8%)	1636 (73.2%)	
Trabalho remunerado				
Sim	218 (46.3%)	179 (37.8%)	961 (43.0%)	0.010
Não	253 (53.7%)	294 (62.2%)	1274 (57.0%)	
Total de consultas do Pré Natal				
7 consultas ou mais	104 (23.6%)	68 (15.1%)	389 (18.3%)	0.002
Até 6 consultas	336 (76.4%)	382 (84.9%)	1731 (81.7%)	
Local de residência				
Urbano	440 (93.2%)	456 (96.2%)	2117 (94.6%)	0.043
Rural	32 (6.8%)	18 (3.8%)	122 (5.4%)	
Aglomeración domiciliar				
Até 2 pessoas no domicílio	150 (32.3%)	124 (26.4%)	649 (29.3%)	0.048
3 ou mais pessoas no domicílio	315 (67.7%)	346 (73.6%)	1569 (70.7%)	
Paridade				
Primípara	143 (59.1%)	184 (68.7%)	747 (57.5%)	0.027
Múltipara	99 (40.9%)	84 (31.3%)	552 (42.5%)	

*Negra, parda, indígena e oriental. Teste Qui-quadrado de Pearson. **Fonte:** Candido (2024).

Avaliando as variáveis demográficas, socioeconômicas e de saúde das gestantes segundo a classificação do iodo urinário em deficiência e acima da necessidade, observou-se no nível 1 que as gestantes de raça não brancas (negras, pardas, indígenas e orientais),

apresentaram maior chance de deficiência de iodo, quando comparadas com as gestantes brancas (OR = 1.50; IC95%:1.16 – 1.94) e as gestantes que não exerciam trabalho remunerado, maior chance para estado nutricional de iodo acima da necessidade (OR = 1.30; IC95%:1.01 – 1.66), quando comparadas as mulheres que trabalham fora do lar (Tabela 2).

Tabela 2. Características sociodemográficas de gestantes brasileiras (nível 1) de acordo com a classificação do iodo urinário em deficiência e acima da necessidade comparadas à categoria adequada. EMDI - Brasil, 2019-2021.

Variáveis	Deficiência			Acima da necessidade		
	n (%)	OR (IC95%)	Valor p	n (%)	OR (IC95%)	Valor p
Local de residência						
Urbano	640 (37.4%)	Ref.	Ref.	519 (30.4%)	Ref.	Ref.
Rural	43 (42.2%)	1.09 (0.68 – 1.76)	0.695	24 (23.5%)	0.66 (0.38 – 1.15)	0.149
Aglomeracão domiciliar						
Até 2 pessoas no domicílio	213 (40.5%)	Ref.	Ref.	143 (27.2%)	Ref.	Ref.
3 ou mais pessoas no domicílio	460 (36.2%)	0.89 (0.70 – 1.15)	0.417	396 (31.2%)	1.14 (0.87 – 1.49)	0.310
Chefe do domicílio						
Gestante	182 (37.6%)	Ref.	Ref.	147 (30.4%)	Ref.	Ref.
Outros	502 (37.8%)	1.01 (0.78 – 1.32)	0.888	395 (29.8%)	1.14 (0.87 – 1.49)	0.310
Escolaridade						
Superior	117 (40.8%)	Ref.	Ref.	83 (28.9%)	Ref.	Ref.
Ensino Fundamental	141 (35.6%)	0.92 (0.62 – 1.35)	0.676	138 (34.8%)	1.11 (0.74 – 1.67)	0.595
Ensino Médio	422 (37.7%)	0.83 (0.60 – 1.15)	0.277	321 (28.7%)	0.83 (0.60 – 1.19)	0.345
Raça						
Branca	153 (31.4%)	Ref.	Ref.	160 (32.8%)	Ref.	Ref.
Não branca*	530 (40.1%)	1.50 (1.16 – 1.94)	0.002**	383 (29.0%)	1.02 (0.79 – 1.33)	0.843
Trabalho remunerado						
Sim	314 (40.5%)	Ref.	Ref.	205 (26.5%)	Ref.	Ref.
Não	369 (35.7%)	0.88 (0.69 – 1.11)	0.293	337 (32.6%)	1.30 (1.01 – 1.66)	0.038**

Regressão logística multinomial. Quantificação do total da frequência absoluta e relativa na linha. *Negra, parda, indígena e oriental. **Resultado significativo, ou seja, p menor que 0,05. OR = Odds ratio. IC95% = Intervalo de Confiança 95%. Ref = Categoria de referência. **Fonte:** Candido (2024).

No nível 2, as gestantes de raça não brancas (negras, pardas, indígenas e orientais), apresentaram maior chance de deficiência de iodo (OR = 1.77; IC95%:1.28 – 2.44) e as gestantes que estavam no terceiro trimestre de gestação, menor chance para estado nutricional de iodo acima da necessidade (OR = 0.64; IC95%: 0.41 – 0.99) (Tabela 3).

Tabela 3. Características sociodemográficas, obstétricas e de saúde de gestantes brasileiras (nível 2) de acordo com a classificação do iodo urinário em deficiência e acima da necessidade comparadas à categoria adequada. EMDI - Brasil, 2019-2021.

Variáveis	Deficiência				Acima da necessidade			
	n Mediana	% p25-p75	OR (IC95%)	Valor p	n Mediana	% p25-p75	OR (IC95%)	Valor p
Local de residência								
Urbano	640	37.4%	Ref.	Ref.	519	30.4%	Ref.	Ref.
Rural	43	42.2%	0.90 (0.52 – 1.55)	0.717	24	3.5%	0.80 (0.44 – 1.44)	0.466
Raça								
Branca	153	31.4%	Ref.	Ref.	160	32.8%	Ref.	Ref.
Não branca*	530	40.1%	1.77 (1.28 – 2.44)	0.000**	383	29.0%	1.09 (0.79 – 1.49)	0.583
Trabalho remunerado								
Sim	314	40.5%	Ref.	Ref.	205	26.5%	Ref.	Ref.
Não	369	35.7%	0.83 (0.62 – 1.11)	0.217	337	32.6%	1.28 (0.95 – 1.72)	0.099
Idade (anos)	25.0	22 - 31	1.01 (0.98 - 1.03)	0.342	25.0	22 - 31	1.00 (0.97 – 1.03)	0.711
Trimestre gestacional								
Primeiro	131	35.8%	Ref.	Ref.	119	32.5%	Ref.	Ref.
Segundo	254	34.2%	0.96 (0.64-1.44)	0.865	241	32.4%	0.93 (0.63 - 1.37)	0.743
Terceiro	303	42.8%	1.19 (0.77 – 1.83)	0.420	183	25.8%	0.64 (0.41 – 0.99)	0.045**
Índice de Massa Corporal pré-gestacional	24.21	21.79 – 28.08	0.97 (0.95 – 1.00)	0.149	24.76	21.67 – 28.73	1.01 (0.98 – 1.03)	0.433
Total de consultas do Pré Natal								
7 consultas ou mais	149	47.3%	Ref.	Ref.	76	24.1%	Ref.	Ref.
Até 6 consultas	493	35.5%	0.71 (0.48 – 1.05)	0.091	434	31.3%	1.07 (0.69 – 1.65)	0.742
Étilismo								
Não	656	37.9%	Ref.	Ref.	516	29.8%	Ref.	Ref.
Sim	29	35.8%	1.14 (0.55 – 2.35)	0.712	26	32.1%	1.18 (0.58 – 2.40)	0.642

Regressão logística multinomial. Quantificação do total da frequência absoluta e relativa na linha. *Negra, parda, indígena e oriental. **Resultado significativo, ou seja, p menor que 0,05. Ref = Categoria de referência. p25-p75 = Percentil 25 e 75. OR = Odds ratio. IC95% = Intervalo de Confiança 95%. **Fonte:** Candido (2024).

No modelo final de regressão, após o ajuste pelas variáveis em cada nível, apresentaram maior chance de ter deficiência, as gestantes não brancas (OR = 1.83; IC95%:1.27 – 2.64), quando comparadas às gestantes brancas. E, apresentaram menor chance de ter deficiência, as gestantes que não exerciam trabalho remunerado (OR = 0.71; IC95%:0.52 – 0.98). Por outro lado, gestantes que estavam no terceiro trimestre apresentaram menor chance de ter ingestão de iodo acima da necessidade (OR = 0.52; IC95%:0.31 – 0.88) (Tabela 4).

Tabela 4. Características sociodemográficas, obstétricas, de saúde e de consumo alimentar de gestantes brasileiras (nível 3) de acordo com a classificação do iodo urinário em deficiência e acima da necessidade comparadas à categoria adequada. EMDI - Brasil, 2019-2021.

Variáveis	Deficiência				Acima da necessidade			
	n Mediana	% p25-p75	OR (IC95%)	Valor p	n Mediana	% p25-p75	OR (IC95%)	Valor p
Raça								
Branca	153	31.4%	Ref.	Ref.	160	32.8%	Ref.	Ref.
Não branca*	530	40.1%	1.83 (1.27 – 2.64)	0.001**	383	29.0%	1.13 (0.79 – 1.61)	0.490
Trabalho remunerado								
Sim	314	40.5%	Ref.	Ref.	205	26.5%	Ref.	Ref.
Não	369	35.7%	0.71 (0.52 – 0.98)	0.043**	337	32.6%	1.24 (0.88 – 1.73)	0.204
Trimestre gestacional								
Primeiro	131	35.8%	Ref.	Ref.	119	32.5%	Ref.	Ref.
Segundo	254	34.2%	0.79 (0.48 – 1.30)	0.366	241	32.4%	0.76 (0.47 – 1.22)	0.262
Terceiro	303	42.8%	0.92 (0.55 – 1.56)	0.781	183	25.8%	0.52 (0.31 – 0.88)	0.016**
Índice de Massa Corporal pré-gestacional								
	24.21	21.79 – 28.08	0.98 (0.95 – 1.01)	0.247	24.76	21.67 – 28.73	1.02 (0.99 – 1.05)	0.174
Total de consultas do Pré Natal								
7 consultas ou mais	149	47.3%	Ref.	Ref.	76	24.1%	Ref.	Ref.
Até 6 consultas	493	35.5%	0.65 (0.42 – 1.00)	0.051	434	31.3%	1.08 (0.66 – 1.76)	0.757
Uso de tempero caseiro								
Não	456	37.2%	Ref.	Ref.	377	30.7%	Ref.	Ref.
Sim	227	39.1%	1.06 (0.76 – 1.48)	0.710	164	28.2%	0.96 (0.68 – 1.37)	0.852
Uso de tempero industrializado								
Não	286	40.5%	Ref.	Ref.	206	29.1%	Ref.	Ref.
Sim	401	36.3%	0.84 (0.61 – 1.17)	0.325	334	30.2%	0.72 (0.52 – 1.01)	0.063
Consumo alimentar de iodo								
	156.55	111.47 – 202.49	1.00 (0.99 – 1.00)	0.466	147.06	106.55 – 198.71	0.99 (0.99 – 1.00)	0.984
Uso de suplemento que contém iodo								
Sim	36	37.9%	Ref.	Ref.	31	32.6%	Ref.	Ref.
Não	530	38.5%	1.13 (0.60 – 2.11)	0.688	401	29.1%	1.09 (0.56 – 2.13)	0.595

Regressão logística multinomial. Quantificação do total da frequência absoluta e relativa na linha. *Negra, parda, indígena e oriental, **Resultado significativo, ou seja, p menor que 0,05. p25-p75 = Percentil 25 e 75. OR = Odds ratio. IC95% = Intervalo de Confiança 95%. Ref = Categoria de referência. **Fonte:** Candido (2024).

DISCUSSÃO

Considerando a mediana de CIU, as gestantes brasileiras apresentaram estado nutricional de iodo adequado, apesar da coexistência de expressivas prevalências de deficiência e de excesso de iodo. Atualmente, a população brasileira é classificada como ingestão adequada de iodo, baseado no relatório da Pesquisa Nacional para Avaliação do Impacto da Iodação do Sal (PNAISAL) que avaliou 19.600 escolares de 6 a 14 anos (IODINE GLOBAL NETWORK; 2023; CESAR et al., 2020). Mas, é preciso considerar que essa avaliação pode não representar o grupo materno-infantil, devido as diferenças fisiológicas e de necessidade de ingestão entre os públicos.

No nosso estudo, observamos que as mulheres não brancas apresentaram maior chance de ter deficiência de iodo. A influência dessa variável sobre o estado nutricional de iodo materno pode ser mediada pela sua relação com outros condicionantes sociais, como baixo nível de instrução, que pode indiretamente determinar os cuidados com a saúde e nutrição, que incluem o acesso a alimentos fontes de iodo, bem como práticas adequadas de acondicionamento e consumo do sal iodado (LEAN et al., 2014; KEDIR; BERHANE; WORKU, 2014; BATH et al., 2015; MACEDO, 2017).

Além disso, observamos que as gestantes que não trabalhavam foram do lar apresentaram menor chance de ter deficiência de iodo. A mediana da renda domiciliar entre elas foi de R\$1.200,00 comparado com R\$2.300,00 das gestantes que trabalhavam. Indivíduos com menor renda têm maior consumo de alimentos ultraprocessados, devido ao seu baixo preço, maior rendimento e facilidade de acesso (STEELE et al., 2020; LOUZADA et al., 2023). Esses produtos apresentam alta densidade calórica, são ricos em açúcares, gorduras, sódio e são formulados com sal iodado, o que pode atuar como fator de proteção para a deficiência (CRISTÓVÃO et al., 2021).

Ademais, residir na zona rural foi associado a CIU no percentil 25. O local de residência pode influenciar o estado nutricional de iodo devido a menor utilização do sal iodado para o preparo dos alimentos, por falta de familiarização com o produto, utilização de temperos naturais e dificuldades de acesso às áreas urbanas para comprar o sal, ocasionada pela longa distância e má qualidade das estradas (FISHER et al., 2011; CANDIDO et al., 2021).

Também houve associação entre a paridade e a CIU no percentil 25, com maior proporção entre as múltiparas. Estudos demonstraram que a multiparidade associada a uma alimentação inadequada pode causar deficiências de vitaminas e minerais, porque a reposição da reserva de micronutrientes no organismo, como o iodo, mesmo que pequena, é realizada no

período não-gravídico, assim, mulheres com intervalo interpartal inferior a dois anos são mais propensas a desenvolver deficiência de iodo na gestação posteriormente (SANTO, 2015; EL BEITUNE et al., 2020).

Atualmente, a população brasileira tem utilizado em larga escala, o sal. De acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS/IBGE), o consumo médio per capita de sal dos adultos é de 9,3 g/dia, quase o dobro da recomendação da OMS de 5 g/dia, e apenas 14,2% reconhecem seu consumo de sal como excessivo (MILL et al., 2019; BRASIL, 2022). Mas, é preciso considerar que o consumo de sal advindo daquele adicionado durante a cocção, está em declínio, enquanto que o sal ingerido de alimentos processados está em constante ascensão, de forma especial, na região urbana (SIRO et al., 2022).

O excesso de iodo no organismo é preocupante, uma vez que ele inibe a captação de iodo, a iodação da tireoglobulina e a liberação dos hormônios tireoidianos pela glândula tireoide, resultando na inibição transitória da sua síntese. Mas, em até quatro semanas de exposição ao excesso, a síntese de hormônios tireoidianos se regulariza nas gestantes, devido à redução da atividade do simportador de sódio/iodo (NIS). Os fetos são mais vulneráveis ao excesso de iodo, pois a glândula tireoideana neonatal ainda é imatura e, por isso, pode ser incapaz de realizar esse mecanismo de adaptação (FAREBROTHER; ZIMMERMANN; ANDERSSON, 2019; SCHERR et al., 2022).

Nesse estudo, as gestantes que estavam no terceiro trimestre apresentaram menor chance de ter ingestão de iodo acima da necessidade. No último trimestre de gestação, devido a expansão do útero ocasionada pelo crescimento e ganho de peso do bebê, ocorre uma compressão da bexiga, aumentando a frequência urinária, que aliada ao aumento da filtração glomerular, causada pela expansão do volume sanguíneo, leva a perda de iodo na urina (CANDIDO et al., 2020). Além disso, a necessidade de iodo durante a gravidez é elevada, uma vez que o organismo precisa atender a demanda da mãe e do bebê para a síntese de hormônios tireoidianos.

Em adição, houve associação entre a CIU no percentil 75 com a aglomeração domiciliar, com maior proporção, entre as gestantes que moravam com três ou mais pessoas. Normalmente, a maior aglomeração domiciliar está associada a menor renda, que implica em maior consumo de alimentos ultraprocessados, que tem iodo na sua composição (KNOWLES et al., 2017; BRASIL, 2013).

Ainda, houve associação entre o total de consultas pré-natais com a CIU no percentil 75. O acompanhamento pré-natal permite o aconselhamento materno dietético, promovendo a

prevenção de agravos obstétricos que podem acometer a saúde da mãe e da criança (MEDEIROS et al., 2019). Entretanto, esse trabalho tem efeito a longo prazo, com maior número de encontros.

As limitações desse estudo foram o uso e a aplicação aleatória do Recordatório de 24 horas no período de vigência da pesquisa nos diferentes centros, que pode ter reduzido a capacidade deste instrumento em captar o consumo esporádico de importantes fontes alimentares de iodo, como o peixe. Além disso, a concentração de iodo em alimentos foi enviesada pela elevada variabilidade deste nutriente nos alimentos e pelo uso de informações de composição nutricional proveniente de tabelas de composição de outras nacionalidades.

Como ponto forte do estudo, destaca-se que há poucos estudos nacionais que avaliaram a CIU de gestantes e o ineditismo de analisar a concentração de iodo de diferentes fontes, como água, temperos, alimentos e o sal. Além disso, a identificação dos fatores associados tanto a deficiência, quanto ao excesso em nível nacional, permitirá o direcionamento e planejamento de ações em políticas públicas fundamentais para adequação do estado nutricional de iodo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As gestantes brasileiras apresentaram estado nutricional de iodo adequado, apesar da coexistência de expressivas prevalências de deficiência de iodo e de ingestão acima da necessidade. Além disso, houve maior chance de deficiência de iodo entre as gestantes não-brancas e menor chance entre as gestantes não exerciam trabalho remunerado. Por outro lado, gestantes que estavam no terceiro trimestre de gestação apresentaram menor chance de ter ingestão de iodo acima da necessidade.

Assim, é importante que ações de saúde pública sejam desenvolvidas, como a criação de manuais para a atenção básica e especializada, que tenham diretrizes com recomendação sobre a suplementação de iodo preventiva, que pode ser realizada por via oral ou por meio da fortificação de outros alimentos, além do sal. E que tenha informações sobre a importância de realizar o rastreamento de doenças tireoidianas durante o período gestacional.

Além disso, torna-se necessário a realização de atividades de educação alimentar e nutricional para conscientizar as mães, em especial, sobre a importância do iodo para a sua saúde e de seu filho e sobre a forma de correta de utilização e armazenamento do sal iodado.

Ademais, os resultados desse estudo demonstraram a importância da inclusão desse grupo populacional no Programa Nacional de Monitoramento periódico do estado nutricional de iodo vigente no Brasil, para que sejam elaboradas políticas públicas efetivas para a

prevenção e controle dessas alterações que podem provocar graves consequências para a saúde materna-infantil.

AGRADECIMENTOS: A todos os coordenadores dos centros participantes colaboradores do EMDI-Brasil: Carolina Abreu de Carvalho, Danielle Góes da Silva, Franciane Rocha de Faria, Jorge Gustavo Velásquez Meléndez, Míriam Carmo Rodrigues Barbosa, Naiara Sperandio, Nathalia Marcolini Pelucio Pizato, Renata Junqueira Pereira, Roberto Zonato Esteves, Silvia Eloiza Priore, Claudia Choma Bettega Almeida.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, L.H.; CARRIQUIRY, A.L.; MURPHY, S.P. Perspective: Proposed Harmonized Nutrient Reference Values for Populations. **Advances in Nutrition**, v.11, n.3, p.469-483, 2020.
- BATH, S.C., et al. Gestational changes in iodine status in a cohort study of pregnant women from the United Kingdom. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.101, n.6, p.1180-1187, 2015.
- BENSEÑOR, I. M. et al. Urinary iodine and sodium concentration and thyroid status in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, p. 126805, 2021.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC 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: seção 1, Brasília, DF, 24 abr. 2013. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/res0023_23_04_2013.html>. Acesso em: 30 jan. 2024.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei Federal n. 6.150, de 3 de dezembro de 1974: dispõe sobre a iodação obrigatória do sal para consumo humano, seu controle pelas autoridades sanitárias e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo**, Brasília, DF, 1974. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6150.htm>. Acesso em: 02 abr. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Policy brief: Redução do sódio em alimentos processados e ultraprocessados no Brasil**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 17 p.
- CALCATERRA, V. et al. The Iodine Rush: Over- or Under-Iodination Risk in the Prophylactic Use of Iodine for Thyroid Blocking in the Event of a Nuclear Disaster. **Frontiers in Endocrinology**, v.13, p.901620, 2022.
- CANDIDO, A.C. et al. Implications of iodine deficiency by gestational trimester: A systematic review. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v.64, n.5, p. 507-513, 2020.
- CANDIDO, A. C. et al. Fatores associados ao estado nutricional de iodo no grupo materno-infantil: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 1381-1390, 2021.
- CESAR, J.A. et al. Iodine status of brazilian school-age children: A national cross-sectional survey. **Nutrients**, v.12, n.4, p.1-15, 2020.
- CORCINO, C.M. et al. Variation of iodine status during pregnancy and its associations with thyroid function in women from Rio de Janeiro, Brazil. **Public Health Nutrition**, v.22, n.7, p.1232–1240, 2019.
- CRISPIM, S.P. et al. **Manual Fotográfico de Quantificação Alimentar**. 1st ed. Universidade Federal do Paraná: Curitiba, Paraná; 2017. 150 p.
- CRISTÓVÃO, A., GONÇALVES, C., SANTOS, M.D., BRITO, F.B. Consumo Humano de Sal: Da história à construção de equilíbrios. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, 2021. ISBN: 978-989-704-459-5.

DONG, J. *et al.* Iodine monitoring models contribute to avoid adverse birth outcomes related more than adequate iodine intake. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 21, n. 1, p. 1-10, 2021.

EASTMAN, C. J.; MA, G.; LI, M. Optimal Assessment and Quantification of Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation: Laboratory and Clinical Methods, Controversies and Future Directions. **Nutrients**, v.11, p.2378,2019.

EL BEITUNE, P. *et al.* Nutrição durante a gravidez. **Femina**, v. 48, n. 4, p. 245-56, 2020.

FAREBROTHER. J., ZIMMERMANN, M. B., ANDERSSON, M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1446, n.1, p.44-65, 2019.

FISHER, J. *et al.* Iodine status in late pregnancy and psychosocial determinants of iodized salt use in rural northern Viet Nam. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 89, p. 813-820, 2011.

GLOBAL FORTIFICATION DATA EXCHANGE (GFDx), 2021. Available at: <<http://www.fortificationdata.org>>. Acesso em: 02 abr. 2024.

GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, S *et al.* Nutritional. Iodine Status in Pregnant Women from Health Area IV in Asturias (Spain): Iodised Salt Is Enough. **Nutrients**, v.13, p.1816, 2021.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ. **Métodos Físico Químicos para Análise de Alimentos**. 1AD, v.6, n.1, p.1000, 2008.

IODINE GLOBAL NETWORK. **Global scorecard of iodine nutrition in 2023**. p.14, 2023. Available from: < https://ign.org/app/uploads/2024/01/Scorecard_2023_References_July-2023_Final.pdf>. Acesso em: 15 de janeiro de 2024.

KEDIR, H.; BERHANE, Y.; WORKU, A. Subclinical Iodine Deficiency among Pregnant Women in Haramaya District, Eastern Ethiopia: A Community-Based Study. **Journal of Nutrition and Metabolism**, p. 878926, 2014.

KNOWLES, J. *et al.* Iodine Intake through Processed Food: Case Studies from Egypt, Indonesia, the Philippines, the Russian Federation and Ukraine, 2010-2015. **Nutrients**, v. 26, n.9, p.797, 2017.

LEAN, M.I. *et al.* Iodine status during pregnancy in India and related neonatal and infant outcomes. **Public Health Nutrition**, v.17, n.6, p.1353-1362, 2014.

LOUZADA, M.L.C. *et al.* Consumo de alimentos ultraprocessados no Brasil: distribuição e evolução temporal 2008–2018. **Revista de Saúde Pública**, v.57, n.12, 2023. <https://doi.org/10.11606/s15188787.2023057004744>

LUO, H. *et al.* Introduction to the SIMPLE Macro, a Tool to Increase the Accessibility of 24-Hour Dietary Recall Analysis and Modeling. **The Journal of nutrition**, v. 151, n. 5, p. 1329–1340, 2021.

MACEDO, M. S. **Estado Nutricional de Iodo Materno Durante Gestação e Lactação e Sua Relação com Deficiência de Iodo em Recém-Nascidos e Lactentes no Município de**

Diamantina – MG. Tese do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2017.

MARCUS, J. C.; AUBRY, B.; HAUQUIER, J. M.; BOEYNAEMS, S.; GOLDMAN, R. MORENO-REYES. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 22, p.162–165, 2008.

MEDEIROS, F. F. et al. Acompanhamento pré-natal da gestação de alto risco no serviço público. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, p. 204-211, 2019.

MILAGRES, R.C.R.M. et al. Food Iodine Content Table compiled from international databases Tabela do Conteúdo de Iodo de Alimentos compilada de bancos de dados internacionais. **Revista de Nutrição**, v.33, p.1-12, 2020.

MILL, J. G. et al. Estimativa do consumo de sal pela população brasileira: resultado da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. 2, p. E190009, 2019.

MINER, G. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. **American Water Works Association**, v.98, n.1, p.130, 2006.

MONAGHAN, A. M. et al. Associations between maternal urinary iodine assessment, dietary iodine intakes and neurodevelopmental outcomes in the child: a systematic review. **Thyroid Research**, v. 14, n. 1, p. 1-13, 2021.

MOSHFEGH, A.J. et al. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.88, n.2, p.324-332, 2008.

MOXON, R., DIXON, E.J. Semi-automatic Method for the Determination of Total Iodine in Food. **Analyst**, v.105, n.1249, p.344-352, 1980.

PERRING, L.; BASIC-DVORZAK, M.; ANDREY, D. Colorimetric determination of inorganic iodine in fortified culinary products. **Analyst**, v.126, n.7, p.985-988, 2001.

SANTO, E. V. G. E. Estilos de vida na gravidez, evidências e recomendações. 2015. Dissertação de Mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2015.

SAS. **SAS on Demand for Academics Version**. Institute Inc.: Cary, NC U. 2021. Available from: https://www.sas.com/en_us/software/on-demand-for-academics.html. Acesso em: 15 de janeiro de 2024.

SCHERR, N.C.G. et al. Nutritional Status of Iodine in a Group of Pregnant Women from the State of Minas Gerais Correlated with Neonatal Thyroid Function. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.44, n.10, p.909-914, 2022.

SILVA, D. L.F. et al. Improving Pregnant Women’s Iodine Intake Estimates and Its Prevalence of Inadequacy through the Use of Salt and Seasoning Covariates. **Nutrients**, v. 15, n. 4, p. 846, 2023.

SIRO, S. S. et al. Iodine status of pregnant women living in urban Johannesburg, South Africa. **Maternal & Child Nutrition**, v. 18, n. 1, p. e13236, 2022.

STEELE, M. E. et al. Mudanças alimentares na coorte NutriNet Brasil durante a pandemia de Covid-19. **Revista de Saúde Pública**, v.54, n.9, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA)**, 2021. Available at: < <https://www.who.int/tools/elena/interventions/salt-iodization>>. Acesso em: 02 abr. 2024.

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: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: **World Health Organization**, p.108, 2007.

ZHANG, X. et al. Association Between Iodine Nutritional Status and Adverse Pregnancy Outcomes in Beijing, China: a Single-Center Cohort Study. **Biological Trace Element Research**, v.200, p. 2620–2628, 2022.

ZIMMERMANN, M. B.; ANDERSSON, M. Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. **European Journal of Endocrinology**, n.185, p.13-21, 2021.

CAPÍTULO 5: CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os estudos avaliados, o excesso de iodo acomete 52% das gestantes em todo mundo, o que pode comprometer o desenvolvimento fetal e a qualidade de vida atual e futura das mães e das crianças. Desta forma, é necessário analisar o consumo alimentar dessas mulheres para identificar o que pode estar provocando essa ingestão em excesso e, assim, desenvolver ações que ajudem a prevenir e a monitorar essa alteração do estado nutricional.

Em relação a suplementação, esta pode ser uma solução eficaz em países com deficiência, pois a ingestão diária de 200 µg de iodo mostrou efeitos positivos sobre o status de iodo na gravidez. Entretanto, incentivar o uso de suplementos é uma abordagem individualizada, que deve levar em consideração a necessidade e o estado nutricional naquele momento da gestante avaliada.

Ademais, as gestantes brasileiras apresentaram estado nutricional adequado de iodo, mas foi observada uma alta prevalência de deficiência de iodo e de ingestão acima da necessidade, que pode ser um reflexo das desigualdades sociais, econômicas e de saúde entre as mulheres brasileiras. Além disso, a concentração de iodo na água, nos alimentos in natura, no sal e temperos variou de acordo com a região geográfica. Assim, a deficiência de iodo também pode ser causada por fatores ecológicos.

Por fim, houve maior chance de deficiência de iodo entre as gestantes não-brancas e menor chance entre as gestantes não exerciam trabalho remunerado. Por outro lado, gestantes que estavam no terceiro trimestre de gestação apresentaram menor chance de ter ingestão de iodo acima da necessidade.

Assim, é importante realizar ações de saúde pública focadas na saúde materna, como a criação de manuais para a saúde na atenção básica e especializada, que tenham diretrizes com recomendação sobre a suplementação de iodo preventiva e que tenha informações sobre a importância de realizar o rastreamento de doenças tireoidianas durante o período gestacional.

Além disso, é necessário realizar atividades de educação alimentar e nutricional para conscientizar as mães, sobre a importância do iodo para a sua saúde e de seu filho e a respeito da forma correta de utilização e armazenamento do sal iodado.

Portanto, os resultados desse estudo demonstraram a importância da inclusão desse grupo populacional no Programa Nacional de Monitoramento periódico do estado nutricional de iodo vigente no Brasil e a necessidade de reformulação da faixa de iodação vigente, porque ela é muito ampla, assim os escolares estão apresentando excesso, segundo dados do PNAISAL e as gestantes, deficiência de acordo com informações do EMDI-Brasil.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE

Nome: _____

Telefone: (____) _____ - _____

Endereço: _____

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa intitulada **“PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA DE IODO E OS FATORES ASSOCIADOS EM GESTANTES DO MUNICÍPIO DE VIÇOSA-MG”** que objetiva avaliar o estado nutricional de iodo de gestantes do município de Viçosa – MG, Brasil. Esse estudo faz parte de um estudo maior, denominado **“ESTADO NUTRICIONAL DE IODO, SÓDIO E POTÁSSIO ENTRE GESTANTES, NUTRIZES E LACTENTES BRASILEIROS: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO”** que tem como objetivo principal avaliar os fatores associados ao estado nutricional de iodo, sódio e potássio em gestantes, nutrizes e lactentes em diferentes regiões brasileiras.

Sua participação será importante, pois a pesquisa visa contribuir para o esclarecimento do estado nutricional de iodo da população materno-infantil no país, visto que a deficiência deste pode causar complicações interpartais, danos ao desenvolvimento das crianças, bem como complicações relacionadas ao funcionamento tireoidiano.

A avaliação envolve a aplicação de um questionário para coleta de informações relacionadas ao consumo de iodo e coleta de urina casual. Por envolver aplicação de questionário, o estudo pode representar risco de constrangimento para responder as perguntas do na etapa de coleta dos dados socioeconômicos e de saúde. Como medida preventiva as entrevistas deverão ocorrer em local reservado na própria unidade de saúde e por profissional devidamente treinado. Os questionários serão identificados por números, impossibilitando assim a identificação do entrevistado, a não ser pela equipe de pesquisa.

Você poderá se recusar a participar ou se retirar do estudo a qualquer momento sem justificativa ou penalização. Não haverá nenhum ônus ou forma de remuneração por aceitar participar da pesquisa. Caso se mantenha como voluntário até o fim da pesquisa, depois de obtidas todas as informações, você irá receber todos os resultados e esclarecimento sobre sua

avaliação, além de orientação nutricional e encaminhamento a outros profissionais de saúde do município.

Os dados coletados serão arquivados assegurando a privacidade dos participantes e ficarão à disposição da equipe envolvida na pesquisa, podendo estes serem publicados com a finalidade de divulgação das informações científicas, sendo assegurado o sigilo dos voluntários, uma vez que este tem a garantia de que os pesquisadores irão tratar sua identidade dentro dos padrões profissionais de sigilo e que o nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão e ainda, seu nome/imagem não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Declaro que fui informado(a) dos objetivos do estudo de maneira clara e detalhada e esclareci as minhas dúvidas. Estou informado de que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Declaro que concordo em participar desse estudo, que recebi uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e em caso de dúvidas não esclarecidas de maneira adequada, de discordância com procedimentos ou irregularidade de natureza ética estou ciente que posso buscar auxílio junto ao **Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa, Campus Viçosa, no seguinte endereço e contatos: Edifício Arthur Bernardes, subsolo, telefone 3899-2492, e-mail: cep@ufv.br, site: www.cep.ufv.br; ou entrar em contato com a responsável pela pesquisa, Prof.^a Sylvia do Carmo Castro Franceschini pelo telefone: (31) 3899-1250 3899-3743 e por e-mail: sylvia@ufv.br.**

Viçosa, ____ de _____ de _____

Participante

Sylvia do Carmo Castro Franceschini

APÊNDICE B - Questionário semiestruturado

GESTANTES

ID ITENS
MUNICÍPIO (2 posições)
UBS (3 posições)
GESTANTE (G)
Nº DA GESTANTE (3 posições numéricas)
DATA DA ENTREVISTA (DD/MM/AAAA):

BLOCO I: SELEÇÃO DAS GESTANTES
1. Nome: _____
2. Data de nascimento: _ / _ / _ _ _ _
3. A senhora apresenta alguma doença tireoidiana diagnosticada (hipotireoidismo, hipertireoidismo, tireoidite de Hashimoto, neoplasias)? 1 <input type="checkbox"/> Sim (<i>encerre a entrevista</i>) 2 <input type="checkbox"/> Não 8 <input type="checkbox"/> Não quer responder 9 <input type="checkbox"/> Não sabe/não lembra
4. A senhora já teve alguma doença tireoidiana diagnosticada? 1 <input type="checkbox"/> Sim (<i>encerre a entrevista</i>) 2 <input type="checkbox"/> Não 8 <input type="checkbox"/> Não quer responder 9 <input type="checkbox"/> Não sabe/não lembra
5. A senhora já realizou alguma cirurgia tireoidiana? 1 <input type="checkbox"/> Sim (<i>encerre a entrevista</i>) 2 <input type="checkbox"/> Não 8 <input type="checkbox"/> Não quer responder 9 <input type="checkbox"/> Não sabe/não lembra
6. Trimestre de gestação: 1 <input type="checkbox"/> Primeiro 2 <input type="checkbox"/> Segundo 3 <input type="checkbox"/> Terceiro

BLOCO II: GESTANTE	
I ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS	
1. Sua gravidez atual foi desejada? __Sim __Não	
2. Você esteve grávida antes deste bebê? __Sim __Não (<i>pular este questionário</i>)	
3. Que idade você tinha quando engravidou pela PRIMEIRA vez? ____anos.	
4. Antes dessa gravidez, quantas vezes você esteve grávida (excluindo gestação atual/recente)? ____	
5. Antes dessa gravidez, as gestações evoluíram para parto? __Não __Sim, quantas? __ (<i>pular para questão 5</i>)	
6. Antes dessa gravidez, as gestações evoluíram para aborto? __Não __Sim, quantos? __	
a. Antes dessa gravidez, a senhora já teve algum aborto espontâneo? __Não __Sim, quantos? __	
b. Antes dessa gravidez, a senhora já teve algum aborto provocado? __Não __Sim, quantos? __	
c. Nos últimos 2 anos a senhora teve algum aborto? __Não __Sim __/__/__ data do aborto	
7. Antes dessa gravidez, quais foram os tipos de parto? Partos normais____ partos com fórceps____ Cesarianas____ (<i>anotar quantos nascimentos em cada tipo</i>)	
8. Algum filho nasceu antes do tempo, ou seja, prematuro (antes de completar 37 semanas)? __Não __Sim, quantos? __	
9. Algum filho nasceu com baixo peso, ou seja, com menos de 2.500g? __Não __Sim, quantos? __	
10. Qual a idade dos seus filhos (<i>anotar em anos e meses para cada filho</i>)? __anos__ meses	
11. Todos os filhos vivem? __Sim (<i>pular o restante das questões sobre história obstétrica</i>) __Não	
12. Algum filho nasceu morto? __Não __Sim, quantos? __	
13. Algum filho morreu após o parto? __Não (<i>pular o restante das questões sobre história obstétrica</i>) __Sim (<i>responder a e b</i>)	
a. Algum filho morreu na primeira semana de vida? __Não __Sim, quantos? __	
b. Algum filho morreu no primeiro mês de vida? __Não __Sim, quantos__	

II - GESTAÇÃO ATUAL	
14. A senhora possui o cartão da gestante?	
1 <input type="checkbox"/> Sim	
2 <input type="checkbox"/> Não	
8 <input type="checkbox"/> Não quer responder	
9 <input type="checkbox"/> Não sabe/não lembra	

15. Em que semana da gestação foi feita a primeira consulta?

__ __ semanas

8 Não quer responder9 Não sabe/não lembra**16. Quantas consultas foram feitas durante a gestação até o presente momento?**

__ __ consultas

8 Não quer responder9 Não sabe/não lembra**17. A senhora tem hipertensão arterial diagnosticada (anterior à gestação)?**1 Sim2 Não8 Não quer responder9 Não sabe/não lembra**18. A senhora teve ou tem hipertensão arterial durante a gestação?**1 Sim2 Não8 Não quer responder9 Não sabe/não lembra**19. Quando foi feito o diagnóstico?**

__ __ semana(s) de gestação

20. A senhora faz uso de algum suplemento nutricional para gestantes?1 Femme (150 µg)2 Iodacif 60 (100µg)3 Iodara (100µ g)4 Iodara (200 µg)5 Materna (150 µg)6 Ogestan Plus (130 µg)7 Regenesis (200 µg)8 Outros2 Não (*passa ao 15 PASSE AO 24??*)**21. Quais?** _____**22. O suplemento contém iodo?**

<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (<i>passa ao 15 PASSE AO 24??</i>) <input type="checkbox"/> Não quer responder <input type="checkbox"/> Não sabe/não lembra
23. Qual a quantidade em (μg): ____ μg (<i>registrar 9999 se não sabe ou não lembra</i>)
24. A senhora faz uso de algum medicamento atualmente? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (<i>passa ao 17 PASSE AO 26???</i>) <input type="checkbox"/> Não quer responder <input type="checkbox"/> Não sabe/não lembra
25. Quais? (até 50) _____
26. Em que ano? _____
27. Peso pré-gestacional (Referido ou aferido até a 14ª semana de gestação): ____ Kg
28. Peso atual: ____ Kg
29. Altura materna: ____ cm
30. Hemoglobina: __ (<i>ler no cartão o resultado do último exame</i>)
31. Hematócrito: ____
32. Glicemia média estimada: ____
33. Ácido Úrico: __, __
34. Pressão arterial: __ / __
35. Presença de Edema? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
36. Batimentos cardíacos: ____
37. Movimentos fetais: <input type="checkbox"/> Positivos <input type="checkbox"/> Negativos
38. Data da Última Menstruação: __/__/____ (<i>registrar 99 99 9999 se não sabe ou não lembra</i>)
39. Idade Gestacional (semanas): __
40. Data Provável do Parto: __/__/____ (<i>registrar 99 99 9999 se não sabe ou não lembra</i>)

BLOCO III: SAL DE COZINHA**1. Quais as refeições a senhora costuma preparar alimentos em seu domicílio?**

- 1 Desjejum
- 2 Lanche da manhã
- 3 Almoço
- 4 Lanche da tarde
- 5 Jantar
- 6 Lanche da noite/ceia

2. Em quanto DIAS durante a semana, a senhora consome alimentos preparados em seu domicílio? _ dia(s)

- 1 Desjejum
- 2 Lanche da manhã
- 3 Almoço
- 4 Lanche da tarde
- 5 Jantar
- 6 Lanche da noite/ceia

3. Quais as refeições a senhora costuma consumir fora do seu domicílio?**4. Em quanto DIAS durante a semana, a senhora consome alimentos preparados fora de casa? _ dia(s)****5. Que tipo de sal a senhora usa com maior frequência?**

- 1 Sal para animal
- 2 Sal marinho
- 3 Sal grosso
- 4 Sal refinado iodado
- 5 Sal rosa
- 6 Sal light
- 7 Sal negro
- 8 Flor de sal
- 9 Sal maldon
- 10 Sal do Himalaia
- 11 Outro

6. Onde habitualmente a senhora guarda esse sal?

- 1 Em local fresco e ventilado
- 2 Em local úmido
- 3 Dentro da geladeira

<p>4 <input type="checkbox"/> Próximo a fontes de calor</p> <p>5 <input type="checkbox"/> Outro</p>
<p>7. Como habitualmente a senhora guarda o sal de cozinha?</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Retira o sal da embalagem original e o transfere para outro recipiente</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Mantém o sal dentro da embalagem original aberta</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Mantém o sal dentro da embalagem original, e guarda em um recipiente fechado</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Outro</p>
<p>8. A senhora utiliza o sal em sua forma pura (sal puro e não sob a forma de tempero caseiro ou industrializado) no preparo e cozimento dos alimentos em sua casa?</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Não (<i>passa ao 9</i>)</p>
<p>9. Com que frequência?</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Diariamente</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Semanalmente</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Quinzenalmente</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Mensalmente</p> <p>5 <input type="checkbox"/> Raro ou nunca</p>
<p>10. Quanto tempo dura 1 kg de sal em sua casa? __ meses</p>
<p>11. A senhora utiliza tempero caseiro no preparo e cozimento dos alimentos em sua casa?</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Não (<i>passa ao 16</i>)</p>
<p>12. Com que frequência?</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Diariamente</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Semanalmente</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Quinzenalmente</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Mensalmente</p> <p>5 <input type="checkbox"/> Raro ou nunca</p>
<p>13. Qual o sal que habitualmente a senhora utiliza para fazer o tempero caseiro?</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Sal para animal</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Sal marinho</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Sal grosso</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Sal refinado iodado</p> <p>5 <input type="checkbox"/> Sal rosa</p>

<p>6 <input type="checkbox"/> Sal light</p> <p>7 <input type="checkbox"/> Sal negro</p> <p>8 <input type="checkbox"/> Flor de sal</p> <p>9 <input type="checkbox"/> Sal maldon</p> <p>10 <input type="checkbox"/> Sal do Himalaia</p> <p>11 <input type="checkbox"/> Outro</p>
<p>14. Onde habitualmente a senhora guarda o tempero caseiro?</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Em local fresco e ventilado</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Em local úmido</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Dentro da geladeira</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Próximo a fontes de calor</p> <p>5 <input type="checkbox"/> Outro</p>
<p>15. Qual a quantidade de tempero caseiro a senhora prepara (em kg)? __ Kg</p>
<p>16. Quanto de sal a senhora usa no preparo do tempero caseiro? ____ gramas <i>(Caso a resposta seja em medida caseira, padronizar em colheres de sopa e fazer a conversão: 1 colher de sopa = 20 gramas de sal)</i></p>
<p>17. Quanto tempo dura o tempero caseiro? __ meses</p>
<p>18. A senhora utiliza tempero industrializado no preparo e cozimento dos alimentos?</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Sim</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Não <i>(passe ao bloco IV)</i></p>
<p>19. Com que frequência?</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Diariamente</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Semanalmente</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Quinzenalmente</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Mensalmente</p> <p>5 <input type="checkbox"/> Raro</p>
<p>20. Onde habitualmente a senhora guarda o tempero industrializado?</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Em local fresco e ventilado</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Em local úmido</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Dentro da geladeira</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Próximo a fontes de calor</p> <p>5 <input type="checkbox"/> Outro</p>
<p>21. Qual a quantidade de tempero industrializado a senhora compra? __ Kg</p>
<p>22. Quanto tempo dura essa quantidade de tempero industrializado? __ meses</p>

BLOCO IV: FUMO E ÁLCOOL**1. A senhora fuma?**

- 1 Sim
2 Não (*passa ao 4*)
3 Parou de fumar
8 Não quer responder (*passa ao 14*)

2. Com que frequência a senhora fuma?

- 1 Diariamente
2 Semanalmente
 3 Mensalmente

3a. Quantos cigarros a senhora fuma diariamente? _ _ cigarros**3b. Quantos cigarros a senhora fuma semanalmente?** _ _ cigarros**3c. Quantos cigarros a senhora fuma mensalmente?** _ _ cigarros**4. A senhora fumou durante o 1º trimestre de gestação?**

- 1 Sim
2 Não (*se gestante no primeiro semestre passe ao 13*) (*se gestante no segundo ou terceiro semestre passe ao 7*)

5. Com que frequência a senhora fumou?

- 1 Diariamente
2 Semanalmente
 3 Mensalmente

6a. Quantos cigarros a senhora fumou diariamente? _ _ cigarros**6b. Quantos cigarros a senhora fumou semanalmente?** _ _ cigarros**6c. Quantos cigarros a senhora fumou mensalmente?** _ _ cigarros (*se gestante no primeiro semestre passe ao 13*)**7. A senhora fumou durante o 2º trimestre de gestação?**

- 1 Sim
2 Não (*se gestante no segundo semestre passe ao 13*) (*se gestante no terceiro semestre passe ao 10*)

8. Com que frequência a senhora fumou?

- 1 Diariamente
2 Semanalmente
 3 Mensalmente

9a. Quantos cigarros a senhora fumou diariamente? _ _ cigarros

9b. Quantos cigarros a senhora fumou semanalmente? __ _ cigarros
9c. Quantos cigarros a senhora fumou mensalmente? __ _ cigarros <i>(se gestante no primeiro ou segundo semestre passe ao 13)</i>
10. A senhora fumou durante o 3º trimestre de gestação? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <i>(passe ao 13)</i>
11. Com que frequência a senhora fumou? <input type="checkbox"/> Diariamente <input type="checkbox"/> Semanalmente <input type="checkbox"/> Mensalmente
12a. Quantos cigarros a senhora fumou diariamente? __ _ cigarros
12b. Quantos cigarros a senhora fumou semanalmente? __ _ cigarros
12c. Quantos cigarros a senhora fumou mensalmente? __ _ cigarros
13. Alguém na sua residência fuma dentro de casa? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
14. A senhora fez uso de bebida alcoólica durante a gestação? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <i>(passe ao bloco V)</i> <input type="checkbox"/> Não quer responder <i>(passe ao bloco V)</i>
15. Qual bebida consumiu com mais frequência? <input type="checkbox"/> Cerveja <input type="checkbox"/> Vinho / espumante <input type="checkbox"/> Bebida destilada (cachaça, licor, gin, rum, vodca, whisky, ...) <input type="checkbox"/> Drink / coquetel (caipirinha, Martini, ...) <input type="checkbox"/> Outro
16. Em que período da gestação a senhora bebeu? <input type="checkbox"/> Primeiro trimestre <input type="checkbox"/> Segundo trimestre <input type="checkbox"/> Terceiro trimestre
17. Com que frequência a senhora bebeu? <input type="checkbox"/> Diariamente

Semanalmente

Mensalmente

BLOCO V: SOCIOECONÔMICO

1. Tipo do logradouro:

2. Nome do logradouro:

3. Número do logradouro:

4. Complemento:

5. Bairro:

6. Telefone:

7. CEP:

8. Qual o seu local de residência?

Urbano

Rural

8. Quantos cômodos servindo de dormitório têm em seu domicílio? _ _ cômodos

9. Quantas pessoas residem em seu domicílio? _ _ pessoas

10. A senhora vive com companheiro ou cônjuge?

Sim

Não, mas já viveu

Não

11. Até que série a senhora estudou com aprovação?

- Sem instrução
- Primeira série do Ensino fundamental
- Segunda série do Ensino fundamental
- Terceira série do Ensino fundamental
- Quarta série do Ensino fundamental
- Quinta série do Ensino fundamental
- Sexta série do Ensino fundamental
- Sétima série do Ensino fundamental
- Oitava série do Ensino fundamental
- Nona série do Ensino fundamental
- Primeira série do Ensino médio
- Segunda série do Ensino médio
- Terceira série do Ensino médio
- Ensino superior incompleto
- Ensino superior completo

Pós-graduação

12. Cor ou raça (autodeclarado)?

- Branca
- Preta
- Amarela (Origem japonesa, chinesa, coreana etc.)
- Parda (Mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça de preto com pessoa de outra cor ou raça.)
- Indígena

13. A senhora recebe algum benefício de políticas públicas?

- Bolsa Família
- Aposentadoria
- Pensão
- Benefício de Prestação Continuada (pessoa com deficiência ou idoso com 65 anos ou mais)
- Fundo Cristão
- Outro
- Não (*passa ao 19*)
- Não quer responder (*passa ao 19*)

14. Valor do Bolsa Família: R\$ _____. (Registrar 9999,99se não souber informar)
15. Valor da Aposentadoria: R\$ _____. (Registrar 9999,99se não souber informar)
16. Valor da Pensão: R\$ _____. (Registrar 9999,99se não souber informar)
17. Valor do Benefício de Prestação Continuada: R\$ _____. (Registrar 9999,99se não souber informar)
18. No mês passado, qual foi sua renda domiciliar? R\$ _____. (Registrar 99999,99 quando a entrevistada não souber informar)
19. No mês passado, qual foi sua renda domiciliar? <input type="checkbox"/> Sem rendimento <input type="checkbox"/> Até R\$ 1000,00 <input type="checkbox"/> Mais de R\$ 1000,00 a R\$ 2000,00 <input type="checkbox"/> Mais de R\$ 2000,00 a R\$ 3000,00 <input type="checkbox"/> Mais de R\$ 3000,00 a R\$ 4000,00 <input type="checkbox"/> Mais de R\$ 4000,00 a R\$ 5000,00 <input type="checkbox"/> Mais de R\$ 5000,00
20. No mês passado, a senhora tinha trabalho remunerado? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (<i>passar ao 24</i>)
21. No trabalho principal era: <input type="checkbox"/> Empregada no setor privado com carteira (exclusive trabalhadora doméstica) <input type="checkbox"/> Empregada no setor privado sem carteira (exclusive trabalhadora doméstica) <input type="checkbox"/> Trabalhadora doméstica <input type="checkbox"/> Empregada no setor público (inclusive servidora estatutária e militar) <input type="checkbox"/> Empregadora <input type="checkbox"/> Conta própria
22. A senhora era contribuinte de instituto de previdência no trabalho principal? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
23. Quem a senhora considera ser o chefe do domicílio? <input type="checkbox"/> Ela mesma <input type="checkbox"/> Mãe <input type="checkbox"/> Pai <input type="checkbox"/> Sogro/Sogra

5 Filhos

6 Marido

7 Outro morador

24. Quem é a pessoa de maior renda no domicílio?

1 Ela mesma

2 Mãe

3 Pai

4 Sogro/Sogra

5 Filhos

6 Marido

7 Outro morador

RESULTADOS BIOQUÍMICOS

IODO URINÁRIO: _____, ____ μg/L (1)

_____, ____ μg/L (2)

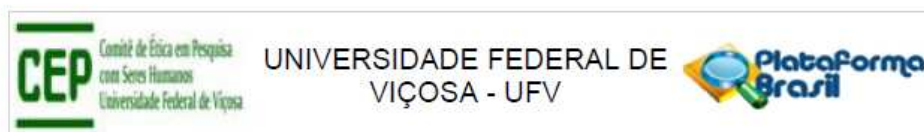
IODO NO SAL: __ __, __ mg/Kg

IODO NO TEMPERO (CASEIRO OU INDUSTRIALIZADO): __, __ mg/Kg

IODO NA ÁGUA: __, __ mg/Kg

ANEXO

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTADO NUTRICIONAL DE IODO, SÓDIO E POTÁSSIO ENTRE GESTANTES, NUTRIZES E LACTENTES BRASILEIROS: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO

Pesquisador: Sylvia do Carmo Castro Franceschini

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 80172617.0.1001.5153

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição e Saúde

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.496.986

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto da área de Ciências da Saúde, Saúde Coletiva/Saúde Pública

Objetivo da Pesquisa:

Segundo formulário online: "Avaliar os fatores associados ao estado nutricional de iodo, sódio e potássio em gestantes, nutrizes e lactentes em diferentes regiões brasileiras.

Objetivo Secundário: Estimar a prevalência e fatores associados à deficiência iódica entre gestantes em diferentes idades gestacionais;

Estimar a prevalência e fatores associados à deficiência iódica entre nutrizes em regime de aleitamento exclusivo;

Estimar a prevalência e fatores associados à deficiência iódica entre lactentes exclusivamente amamentados;

Analisar os níveis de iodo no leite humano das nutrizes estudadas; Investigar a relação entre iodúria materna e teor de iodo no leite entre nutrizes e excreção de iodo urinário dos lactentes;

Analisar o teor de iodo no sal de consumo domiciliar bem como de outras fontes alternativas a este como temperos industrializados e compostos artesanais;

Investigar os fatores condicionantes da utilização ou não do sal em sua forma pura no processo de preparo e cocção dos alimentos entre gestantes e nutrizes;

Avaliar o consumo alimentar de gestantes e nutrizes com ênfase na quantificação da ingestão de

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **E-mail:** oep@ufv.br

ARTIGOS CIENTÍFICOS PUBLICADOS

Artigo 1. Prevalence of Excessive Iodine Intake in Pregnancy and its Health Consequences: Systematic Review and Meta-Analysis.Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-022-03401-5>Biological Trace Element Research
<https://doi.org/10.1007/s12011-022-03401-5>**Prevalence of Excessive Iodine Intake in Pregnancy and Its Health Consequences: Systematic Review and Meta-analysis**Aline Carare Candido¹ · Almir Antônio Vieira² · Emily de Souza Ferreira¹ · Tiago Ricardo Moreira³ · Sylvia do Carmo Castro Franceschini⁴ · Rosângela Minardi Mitre Cotta⁴

Received: 13 June 2022 / Accepted: 22 August 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2022

Abstract

The objective was to estimate the prevalence of excessive iodine intake in pregnant women and to investigate the consequences for maternal–fetal health. The systematic review was based on PRISMA. The search was conducted in September 2021 in LILACS, PubMed/MEDLINE, Science Direct, and SCOPUS databases. Observational studies that assessed excessive nutritional iodine status in pregnancy diagnosed by urinary iodine concentration and associated it with biomarkers of thyroid health function were included. Study selection, data extraction, and risk of biased evaluation were performed independently. Meta-analysis was calculated using a fixed and random effect model, and heterogeneity was assessed by the chi-square test. Meta-regressions were performed to identify the causes of heterogeneity using the Knapp and Hartung test. Nine studies were included in the systematic review, and eight in the meta-analysis. The prevalence of excessive iodine intake in 10,736 pregnant women in different regions of the world was 52%. The main implications for pregnant women were hypothyroxinemia, hypothyroidism, and hyperthyroidism. For the newborn, macrosomia and thyroid dysfunction. In addition, drinking water with high iodine intake contributed to excessive iodine intake. Therefore, the prevalence of iodine excess was 52%, with high heterogeneity among studies, explained by trimester of gestation and FT4 level; therefore, the farther the trimester of gestation and the lower the FT4, the higher the prevalence of iodine excess. PROSPERO Registration: CRD420206467 (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=206467).

Keywords Pregnancy · Iodine · Thyroid Gland · Health**Introduction**

Iodine is a micronutrient constituent of thyroid hormones responsible for thermoregulation, cell oxidation, organogenesis, and fetal neurodevelopment. There is an increase in nutritional needs and intense iodine renal loss during

pregnancy, making this period susceptible to inadequate iodine nutritional status [1, 2].

In Brazil, the universal salt iodation policy was implemented by law number 1944 of August 14, 1953, to prevent iodine-deficiency disorders [3]. Although progress has been made, iodine deficiency still affects up to 50% of pregnant women worldwide [1]. On the other hand, the nutritional status of excessive iodine during pregnancy has become a reality due to the ingestion of water, food, supplements, and topical drugs with high iodine content [4]. In this sense, both insufficient and excessive iodine intake may affect thyroid function with health consequences, thus increasing the risk of morbidity [5].

The tolerable upper intake level (UL) of iodine recommended by the Institute of Medicine in pregnancy is 1100 µg per day [6]. However, urinary iodine concentration (UIC) should not exceed 500 µg/L, as it increases the risk of isolated hypothyroxinemia, which is more frequent in preterm newborns and is associated with cerebral hemorrhage, and higher mortality [7,

✉ Aline Carare Candido
alinecarrare@gmail.com¹ Department of Nutrition and Health, Ed. Centro de Ciências Biológicas II, Universidade Federal de Viçosa, Peter Henry Rolfs Avenue, w/o. Campus Universitário, Viçosa, Minas Gerais 36570.900, Brazil² Department of Agricultural Engineering, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil³ Department of Medicine and Nursing, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil⁴ Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil

Artigo 2. Effects of Iodine Supplementation on Thyroid Function Parameter: Systematic Review And Meta-Analysis.

Disponível

em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0946672X23001517?via%3Dihub>

Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 80 (2023) 127275



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Trace Elements in Medicine and Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jtemb



Effects of iodine supplementation on thyroid function parameter: Systematic review and meta-analysis

Aline Carare Candido^{a,1}, Francilene Maria Azevedo^{a,2}, Débora Letícia Frizzi Silva^{a,3}, Sarah Aparecida Vieira Ribeiro^{a,4}, Sylvia do Carmo Castro Franceschini^{a,5}

^a Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Iodine
Pregnancy
Maternal health
Dietary supplement

ABSTRACT

Background: Supplementation is an alternative with potential benefits for the prevention of iodine deficiency in pregnancy.

Objective: To evaluate the effects of iodine supplementation on maternal thyroid hormone concentrations and iodine status during and/or before pregnancy.

Methods: The review was conducted based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). The search was conducted in the databases: Cochrane, Embase, Pubmed/MEDLINE and Scopus. Studies involving pregnant women of all trimesters who received oral iodine supplementation were included. Study selection was performed in the Rayyan program. Risk of bias was assessed by the Joanna Briggs Institute tool. Meta-analysis was performed in R software version 4.0.4.

Results: Eleven articles with low and moderate risk of bias were included. According to the results of the meta-analysis, supplementation of 200 µg/day of iodine was able to change urinary iodine concentration during pregnancy, thus contributing to adequate intake. When evaluating the period when the intervention started, the best time to start supplementation was prior to pregnancy or in early pregnancy.

Conclusion: Daily iodine supplementation had satisfactory effects on iodine status and maternal thyroid hormone concentrations. Although supplementation with 200 µg showed positive effects on iodine status in pregnancy, some studies showed no effect. *Prospero Registration:* CRD42021249307 (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=249307).

1. Introduction

Iodine is an essential micronutrient for the synthesis of thyroid hormones that are important for growth and neurocognitive development in the fetal period. During pregnancy, there is an increase in iodine clearance, resulting in a plasma deficit that, together with physiological and nutritional changes, exposes pregnant women to an increased risk of iodine deficiency [1,2]. Thus, to maintain maternal and fetal euthyroidism, iodine requirements increase by approximately 65%,

consequently, the recommended daily intake of iodine during pregnancy is 250 µg [3,4].

Iodine deficiency in pregnancy can cause goiter, hypothyroidism, miscarriage, and may have adverse consequences for infant neurodevelopment, such as cretinism and retardation of neuropsychomotor development in more severe cases. Due to this public health problem, different policies have been implemented [5]. The policy of universal salt iodization is recommended in all deprived areas to ensure adequate iodine intake in the entire population [3].

* Correspondence to: Department of Nutrition and Health, Ed. Centro de Ciências Biológicas II, Peter Henry Rolfs Avenue, w/o. Campus Universitário, 36570-900 Viçosa, MG, Brazil.

E-mail addresses: alinecarrare@gmail.com (A.C. Candido), francilene.azevedoufv@gmail.com (F.M. Azevedo), deborafrizzi@gmail.com (D.L.F. Silva), sarah.vieira@ufv.br (S.A.V. Ribeiro), sylvia@ufv.br (S.C. Castro Franceschini).

¹ 0000-0002-6259-4786

² 0000-0003-2162-5408

³ 0000-0003-3407-6497

⁴ 0000-0002-0304-2711

⁵ 0000-0001-7934-4858

<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2023.127275>

Received 17 May 2023; Received in revised form 18 July 2023; Accepted 24 July 2023

Available online 29 July 2023

0946-672X/© 2023 Elsevier GmbH. All rights reserved.