

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**VARIABILIDADE DA EXCREÇÃO DE IODO URINÁRIO EM 24H E SUA ASSOCIAÇÃO
COM A NATRIURESE**

ROBERTA VANACOR

Orientadora: Profa. Dra. Tania Weber Furlanetto

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2007

Dissertação de Mestrado

2007

Roberta Vanacor

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**VARIABILIDADE DA EXCREÇÃO DE IODO URINÁRIO EM 24H E SUA ASSOCIAÇÃO
COM A NATRIURESE**

ROBERTA VANACOR

Orientadora: Profa. Dra. Tania Weber Furlanetto

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2007

V217v Vanacor, Roberta

Variabilidade da excreção de iodo urinário em 24h e sua associação com a natriurese / Roberta Vanacor ; orient. Tania Weber Furlanetto. – 2007.

74 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Natriurese 2. Urina 3. Iodo I. Furlanetto, Tânia Weber II. Título.

NLM: WJ 303

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Agradecimentos

- Ao Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, seu corpo docente e administrativo pela oportunidade.
- Ao Fipe-HCPA, CNPq, PROPESQ, CAPES-PROF, pelo apoio financeiro e incentivo à pesquisa.
- À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em especial à Faculdade de Farmácia por, desde o início do curso, sempre incentivar a formação de graduados com espírito científico e senso crítico.
- Ao Grupo de Pesquisa e Pós Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por sempre atender com eficiência a todas as questões burocráticas e científicas envolvidas no projeto de pesquisa.
- Aos colegas e amigos que constituíram o grupo de estudo do presente trabalho.
- À Dra Melissa Orlandin Premaor pelo coleguismo e exemplo.
- Ao professor de Controle de Qualidade da Faculdade de Farmácia da UFRGS, Dr. Osmar Luís Magalhães de Oliveira, pelo auxílio substancial na padronização da técnica de dosagem de iodo urinário.

Agradecimento Especial

- À Profa. Dra. Tania Weber Furlanetto, não só pela disponibilidade, paciência e empreendedorismo, mas também por realmente exercer, no sentido pleno da palavra, a função de orientar, transformando a outrora aluna de iniciação científica em Mestre.
- Aos meus pais: Sr. Mauro e D. Cristina, por tudo o que fizeram e por tudo o que deixaram de fazer, pois assim acabei tornando-me uma pessoa mais forte e melhor preparada para as adversidades que a vida nos impõe.
- Aos meus irmãos, Cláudia, Karine e Júnior: só nós temos consciência da nossa força e da nossa graça.
- Ao meu amor Fred: tu és a minha metade da alma, a melhor parte de todos os meus dias. Certamente esta conquista é tão tua quanto minha. Te amo... mais do que ontem, menos do que amanhã!

É absolutamente certo que neste mundo
nunca se consegue o possível se não se tentar,
constantemente, fazer o impossível.

Max Webber

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
LISTA DE TABELAS.....	7
INTRODUÇÃO.....	8
1. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
1.1 Iodo.....	11
1.2 Fontes de Iodo.....	12
1.3 Desordens por deficiência ou excesso de iodo: um problema de saúde pública.....	15
1.4 Aporte de iodo: a necessidade de monitoramento.....	17
1.5 Indicadores biológicos utilizados para estimar a suficiência de Iodo.....	19
1.6 Métodos de dosagem de Iodo urinário.....	22
1.7 Variabilidade da excreção urinária de Iodo durante o dia e em vários dias no mesmo indivíduo: Ritmo Diário.....	24
JUSTIFICATIVA.....	26
2. OBJETIVOS	
2.1. Objetivo geral.....	28
2.2. Objetivos específicos.....	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS.....	33
ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Cr: creatinina urinária

DDI: desordens por deficiência de iodo

ICCIDD: Comitê Internacional de Controle das Desordens por Deficiência de Iodo

IU: iodo urinário

IUA: iodo urinário correspondente ao período A (café da manhã-almoço)

IUB: iodo urinário correspondente ao período B (almoço- janta)

IUC: iodo urinário correspondente ao período C (janta-hora de dormir)

IUD: iodo urinário correspondente ao período D (ao acordar)

IUE: excreção de iodo na urina de 24h

IUT: excreção de iodo total em 24h, corrigido para o volume de urina

Na⁺T: excreção urinária total de sódio em 24h

OMS: Organização Mundial de Saúde

T3: triiodotironina

T4: tiroxina

TRH: tireotropina

UNICEF: Fundação das Nações Unidas de amparo a Criança

LISTA DE TABELAS

Tabela.1: Conteúdo médio de iodo nos alimentos ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Adaptado de: WHO (2004): Global database on iodine deficiency. de Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H, eds. Iodine status worldwide. Department of nutrition for health and development. Geneva.....	13
Tabela 2: Recomendações de ingestão diária de iodo pela OMS, UNICEF e ICCIDD. Adaptado de: WHO (2004): Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition. Who and food and agriculture organization of United Nations.....	15
Tabela 3: Problemas associados às IDD. Adaptado de: Knobel M. & Medeiros-Netto G (2004): Disorders associated to chronic iodine deficiency. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004 Feb;48(1):53-61.....	16
Tabela 4: Excreção esperada de creatinina, em gramas, de acordo com sexo e idade. Adaptado de: Knudsen N, Christiansen E, Brandt- Christiansen M, Nygaard B and Perrild H (2000): Age- and- sex adjusted iodine/creatinine ratio. A new standard in epidemiological surveys? Evaluation of three different estimates of iodine excretion based on casual urine samples and comparison to 24h values. Eur J Clin Nutr 54, 361-363.....	21
Tabela 5: Critérios epidemiológicos para estimar o status de iodo baseado na mediana de concentração de IU. Adaptado de: WHO (2001): Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination a guide for programme managers. Second Edition.....	22

INTRODUÇÃO

Podemos considerar o iodo como um microelemento essencial, obtido exclusivamente através da dieta. Este tem apenas uma função reconhecida, como constituinte dos hormônios tireoidianos que, especialmente T_3 , controla a taxa de oxidação e síntese de proteínas em todas as células^{1,2}.

O controle das moléstias decorrentes da carência crônica de iodo é efetuado pela administração de iodo³. Por outro lado, a suplementação excessiva de iodo pode ser prejudicial^{4,5}. A adição deste metalóide ao sal, consumida pela população, é simples e vem sendo utilizada no Brasil, logo, a principal fonte de iodo é justamente o sal iodado. O Ministério da Saúde determinou que o sal deva receber 40 a 60 mg de iodato de potássio/kg de sal⁶.

As quantidades mínimas diárias recomendadas de iodo são de 150 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para adultos e adolescentes, 120 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para crianças de 1 a 12 anos, 90 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para aquelas com menos de um ano e cerca de 200 μg para gestantes e lactantes^{7,8,9}. Caso estes níveis não sejam atingidos, em uma determinada região, um amplo espectro de alterações funcionais pode ocorrer^{8,9}.

A suficiência de iodo é aferida através da fração do mesmo que é excretada na urina, ou seja, concentração de iodo na urina (IU) de 24 h^{3,7}. No metabolismo do iodo, quando o indivíduo se encontra em estado de equilíbrio, aproximadamente 12 microgramas por dia é excretado nas fezes, o restante do iodo ingerido é excretado na urina¹⁰.

Como em estudos populacionais é difícil colher urina de 24 h, a medida de iodo em amostra casual de urina tem sido utilizada para estimar a suficiência de iodo¹¹. De acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde, uma população recebe

iodo em quantidade suficiente, quando a mediana da excreção urinária de iodo é de 10 $\mu\text{g/dL}$ ou maior, sendo que não mais do que 20 % desta população pode ter concentração de IU menor que 5 $\mu\text{g/dL}$ ^{8,12}. Por outro lado, uma população é considerada com conteúdo de iodo excessivo quando a mediana de excreção de iodo é maior ou igual a 30 $\mu\text{g/dL}$, em amostra casual de urina¹².

O melhor momento da coleta de urina para aferição de iodo na população é um parâmetro que ainda vem sendo discutido¹³. Coletas casuais de urina são feitas e estas são utilizadas para medida de iodo que pode ser expressa como iodo em decilitro (dL) ou litro (L) de urina ou pela razão da concentração de iodo- creatinina (IU/Cr). A concentração de creatinina é utilizada para verificar a adequação da amostra coletada, sendo considerada uma técnica prática e viável¹⁴.

Entretanto, a concentração de iodo nos alimentos é variável, sendo que poucos deles possuem um alto conteúdo de iodo⁷. Sendo assim, é esperado que a excreção de iodo na urina, de dia para dia e durante o dia, seja também altamente variável. Essa variação da excreção urinária de iodo segue um ritmo diário, provavelmente relacionado ao conteúdo de sal nas refeições^{14,15}.

Embora a existência de um ritmo diário, para o iodo urinário, seja universal, este perfil depende do tipo de alimento ingerido, que é variável de acordo com os hábitos alimentares da população e dos indivíduos. Deste modo, não é possível determinar sempre, de modo fidedigno, a quantidade de iodo ingerida no dia, a partir de amostra casual^{14,15}.

Em nosso meio, não há estudos que associem a excreção urinária de iodo em 24 h e amostras parciais de urina, obtidas em diferentes momentos do dia.

Sendo assim, este estudo tem como objetivo geral estudar a associação da excreção urinária de iodo em amostras parciais com a excreção urinária de iodo em 24 h. Além disso, tem como objetivo específico, determinar qual o momento do dia em que

a excreção de iodo, medida em amostra, melhor se associa com a excreção de iodo em 24 h, bem como estudar a associação entre a excreção de iodo e sódio urinário.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Iodo

O iodo é um elemento encontrado como parte integrante dos hormônios tireoideanos, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) ². Ambos são produzidos pela glândula tireóide, a qual, através das células foliculares, sintetiza a tireoglobulina que, a partir de vários passos, como captação de iodo, oxidação e acoplamento do iodo nas moléculas de tirosina, forma os hormônios tireoidianos ^{1,16}.

Sendo assim, a captação de iodeto constitui uma etapa crítica na síntese de hormônio tireóideo. O mecanismo de transporte de iodeto, através do sistema de transporte Na^+/I^- (NIS), é regulado, permitindo adaptações a variações no suprimento alimentar. Níveis baixos de iodo aumentam a quantidade de NIS e estimulam a captação, enquanto níveis elevados de iodo suprimem a expressão de NIS e sua captação ^{17,18}.

Os hormônios tireoideanos exercem um papel crítico durante o desenvolvimento e diferenciação celular e ajudam a manter a homeostase termogênica e metabólica do adulto. Sua atuação é realizada através do acoplamento a receptores hormonais nucleares para modular a expressão gênica ^{16,18}.

O eixo tireóideo é um exemplo clássico de uma alça de *feedback* endócrino. O hormônio de liberação de tireotropina (TRH) hipotalâmico estimula a produção hipofisária de hormônio estimulante da tireóide (TSH) que, por sua vez, estimula a síntese e a secreção de hormônios tireóideos. Os hormônios tireóideos realizam *feedback* negativo, inibindo a produção de TRH e TSH ^{16,18}.

Mudanças sutis na ingestão de iodo são suficientes para modificar todo o sistema tireóideo, alterando os níveis séricos de TSH e a resposta da célula tireoidiana ao TSH, que é maior quando há menos iodo intra- celular ¹⁹.

1.2 Fontes de iodo

O iodo é obtido exclusivamente através da dieta e é absorvido ao longo de todo o trato gastrintestinal. Este é convertido em íon iodeto antes de ser absorvido, o qual é 100% biodisponível⁹.

O conteúdo de iodo nos alimentos está intimamente relacionado com o conteúdo deste microelemento no solo, no qual os alimentos crescem. Já o iodo presente sobre a crosta terrestre é lixiviado através dos processos de glaciação e repetidas inundações e então carregados ao mar. Sendo assim, a água do mar, bem como os elementos marinhos são altamente ricos em iodo⁹.

No entanto, o conteúdo de iodo no solo está relacionado com a localização geográfica. Sendo assim, há uma grande variação deste conteúdo também nos alimentos. Pesquisas demonstram que o consumo de iodo proveniente de produtos lácteos, contribui com 38 a 50% do iodo para adultos e 56 a 85% para crianças. Porém, o conteúdo deste mineral no leite também é altamente variável⁹(Tabela 1), dependendo do solo no qual cresce a forragem dos animais, bem como do sal administrado às vacas, adicionado ou não de iodo²⁰.

Tabela 1: Conteúdo médio de iodo nos alimentos ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

Alimentos	Média	Intervalo
Carne	50	27-97
Cereais/grãos	47	22-72
Frutas	18	10-29
Legumes	30	23-36
Leite	47	35-56
Ovos	93	-
Vegetais	29	12-201
Peixe (água doce)	30	17-40
Peixe (água-salgada)	832	163-3180

Fonte: WHO, 2004.

Outra fonte de iodo vem a ser o leite materno, sendo que o seu conteúdo é dependente da ingestão deste metalóide pela lactante. Conseqüentemente, em mulheres com dieta pobre em iodo, a quantidade de iodo no leite tende a ser insuficiente²¹.

A estratégia recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é suprir as necessidades de iodo através da suplementação deste metalóide aos alimentos. Nesse espectro a iodização do sal, do pão, da água e do óleo foram comumente utilizadas para prevenir desordens por deficiência de iodo⁹.

Atualmente há um consenso de que a iodização do sal é a melhor forma de reposição de iodo para grandes populações, tanto do ponto de vista prático, quanto por seu baixo custo³.

A iodização do sal foi considerada a forma de suplementação mais adequada, já que o sal é consumido de forma aproximadamente igual durante o ano e, portanto, o aporte de iodo estaria assegurado. Além disso, sua produção é limitada a poucos centros, facilitando o controle de qualidade somado ao fato de que a adição de iodato ou iodeto não interfere nas propriedades organolépticas do sal e por fim por apresentar custo-benefício favorável⁹.

Há duas maneiras de promover a iodização do sal: através de iodeto ou iodato de potássio. Iodato de potássio é menos solúvel e mais estável quando comparado com iodeto de potássio, sendo fortemente recomendado nos casos de iodização do sal em países de clima tropical^{8,11}.

Deste modo é preconizado pela OMS⁶, bem como pela Portaria Ministerial (MS) nº 1.806, de 24 de outubro de 1994, que o sal de cozinha deva ser acrescido de 20-60 mg de iodato de potássio (KIO₃) por kg de sal. É importante ressaltar que a implementação da iodização do sal deve ser monitorada⁶.

A OMS recomenda uma ingestão diária de 90 µg de iodo para crianças mais jovens (0-59 meses), 120 µg para crianças em idade escolar (6-12 anos), 150 µg para adolescentes e adultos e 200 µg para gestantes e lactantes. De acordo com o consenso de 2001, realizado pela OMS em parceria com a Fundação das Nações Unidas de amparo a Criança (UNICEF) e Comitê Internacional de Controle das Desordens por Deficiência de Iodo (ICCIDD), é recomendado que, ao estimar a ingestão diária de iodo nestes diferentes grupos, leve-se em consideração também o peso do indivíduo (Tabela 2)⁹.

Tabela 2: Recomendações de ingestão diária de iodo pela OMS, UNICEF e ICCIDD.

Grupos	Ingestão de iodo	
	µg/dia	µg/kg/dia
Crianças de 0-59 meses	90	6,0 – 30
Crianças de 6-12 anos	120	4,0
Adolescentes e adultos	150	2,0
Mulheres Grávidas	200	3,5
Mulheres Amamentando	200	3,5

Fonte: WHO, 2004.

1.3 Desordens por deficiência ou excesso de iodo: um problema de saúde pública

Quando as necessidades diárias de iodo não são atingidas, em uma determinada população, anormalidades funcionais, decorrentes da carência deste metalóide, passam a ocorrer. Entre elas, danos cerebrais em fetos e em crianças, bem como retardo no desenvolvimento psicomotor, caracterizam-se como as principais alterações^{8,22}.

Trata-se de um problema de saúde pública, envolvendo 118 países. Atualmente, cerca de um bilhão e meio de pessoas vivem em regiões carentes de iodo. Aproximadamente 655 milhões de indivíduos apresentam bócio e 89 milhões sofrem as conseqüências de dano cerebral em todo mundo^{9,23,24,25,26,27,28,29}.

O dano cerebral irreversível, causado pela deficiência de iodo, inicia na vida intra-uterina e se prolonga até o terceiro ano de vida. Resulta em retardo mental e dano neurológico e leva as crianças a terem baixo rendimento escolar, dificuldade de adaptação social, incapacidade relativa de trabalho na fase adulta e até mesmo sérios problemas cognitivos^{8,9,12}. Dados atuais indicam que o desenvolvimento das funções neuropsicomotoras na deficiência de iodo são afetadas antes mesmo do hipotireoidismo clínico³⁰.

Nota-se ainda, a queda da fertilidade da população feminina jovem, o aumento da mortalidade perinatal e da mortalidade infantil. Em muitas áreas endêmicas notou-se hipotireoidismo na adolescência com queda no desenvolvimento pondero- estatural, levando ao nanismo^{8,31}.

Todos esses problemas foram agrupados sob a denominação de desordens por deficiência de iodo (DDI), em inglês, *iodine deficiency disorders* (IDD) (Tabela 3).

Tabela 3: Problemas associados às IDD

Fetos	Aborto freqüente Prematuridade Anomalias congênitas Mortalidade Perinatal Alterações Neurológicas Retardo mental
Recém-nascidos	Bócio congênito
Pré-escolares	Hipotireoidismo neonatal
Adolescentes	Retardo Pondero-Estatural Bócio Difuso
Adultos	Bócio, hipotireoidismo, nódulos de tireóide nível intelectual baixo, surdez

Fonte: Knobel M & Medeiros-Netto G., 2004.

A fisiopatologia da glândula tireóide frente à carência relativa ou absoluta de iodo envolve ajustes bioquímicos e fisiológicos. O bócio caracteriza-se por ser a manifestação mais visível das IDD, o qual resulta do aumento da estimulação da tireóide, sob ação do TSH elevado. No entanto, o maior dano causado pela deficiência de iodo é justamente o retardo mental irreversível, bem como o cretinismo (alterações cerebrais, auditivas e neurológicas)^{9,32}.

Da mesma forma, o excesso de iodo, introduzido através de quantidades elevadas de iodo no sal, provoca alterações funcionais na glândula tireóide. Este excesso, por período prolongado, pode induzir ao desencadeamento de tireoidite crônica auto-imune pré-existente assintomática. Adicionalmente ocorre nítido incremento dos títulos de auto-anticorpos antiperoxidase e antitireoglobulina, elevando-se os níveis de TSH sérico, indicando progressiva falência da glândula tireóide e desencadeamento de hipotireoidismo clínico^{4,5,33}.

Esta exposição da tireóide a quantidade excessiva de iodo pode vir a acionar dispositivos que produzam antígenos específicos da tireóide (TG e TPO) capazes de atrair o sistema imunocompetente, com eventual produção de anticorpos antitireóide em indivíduos geneticamente predispostos a moléstias autoimunes^{4,5,33}.

1.4 Aporte de iodo: a necessidade de monitoramento

Monitoramento é o processo de coleta e análise de dados informativos sobre um programa o qual tem por finalidade identificar problemas. Quando determinado programa não está de acordo com o esperado, ações corretivas devem ser tomadas de forma que haja o cumprimento dos objetivos iniciais determinados¹².

Sendo assim, programas de iodização de sal requerem um efetivo sistema de monitoramento e avaliação. Indicadores para monitorar as IDD devem ser adotados e estes devem ser aferidos através de métodos válidos e confiáveis, levando-se em consideração também a minimização dos custos^{11,12,34,35}.

Para isto, é essencial que se formule claramente as questões que precisam ser respondidas. A primeira questão a ser levantada é se o sal é produzido ou importado. Em ambos os casos, é importante levar em consideração, se este sal é adequadamente iodizado e se está disponível a toda a população. Além disso, é necessário saber qual o impacto que a iodização do sal tem no status de iodo na população e em última análise se as IDD têm sido eliminadas como problema de saúde pública¹¹.

Com a adequada iodização do sal, normalmente a população apresentará níveis de iodo adequados, bem como a função da tireóide tende a estar normal. Entretanto, o monitoramento dos níveis de iodo na população se faz necessário, à medida que mudanças nos hábitos alimentares, em alguns segmentos populacionais,

ou mesmo o próprio nível de iodização do sal, podem fazer com que as necessidades diárias não estejam sendo plenamente atingidas⁹.

No Brasil, as tentativas de sanar o problema da carência crônica de iodo foram iniciadas há mais de quarenta anos. A OMS reconheceu que a ação do governo brasileiro entre 1982 e 1992 representou, sem dúvida, uma notável contribuição para o encaminhamento de soluções para este problema nutricional. Atualmente, o órgão responsável por monitorar o aporte de iodo, no país, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁸.

O inquérito brasileiro sobre a prevalência nacional de bócio endêmico, realizado em 1995, demonstrou deficiência crônica de iodo³⁶. No entanto, no último inquérito realizado pelo projeto *Thyromobil*, em 2000, envolvendo 21 municípios, foi verificado que a excreção urinária de iodo em escolares apresentou-se muito elevada, sendo que 86,5% apresentaram níveis de iodúria acima de 300 µg/L e metade dos escolares tinha valores acima de 500 µg/L³⁷.

Concluiu-se que a concentração de iodo no sal estava acima do recomendado pelo Ministério da Saúde³⁴. Assim como a deficiência, o excesso de iodo consumido pela população pode levar a conseqüências fisiopatológicas para a glândula tireóide^{4,5,33,37}.

Medidas corretivas, envolvendo a adequação dos níveis de iodo no sal, foram preconizadas pelo Ministério da Saúde a cargo da ANVISA³⁸.

1.5 Indicadores biológicos utilizados para estimar a suficiência de iodo

Diferentes indicadores biológicos são utilizados para estimar o status de iodo em uma determinada população. A medida da tireóide, através da palpação e ou ultrassonografia, dosagens séricas de TSH e tireoglobulina, bem como medida de iodo urinário (IU), são os indicadores mais freqüentemente utilizados⁹.

Desde 1990, a prevalência total de bócio (PTB) foi recomendada como sendo o principal indicador para estimar a prevalência de IDD. No entanto, a utilidade da PTB é limitada para a estimativa quanto ao impacto da iodização do sal, visto que, em áreas endêmicas, é um pobre indicador, pois reflete o histórico de iodo na população, ou seja, uma situação crônica de deficiência de iodo e não o status de iodo presente^{9,39}.

Níveis séricos de TSH em neonatos são particularmente sensíveis para aferir deficiência de iodo. Entretanto, há dificuldades de interpretação em outros grupos, além do fato de que os custos para a implementação de um programa de rastreamento, utilizando dosagens de TSH, são altos^{9,39}.

Igualmente, dosagens séricas de tireoglobulina são inviabilizadas por limitações técnicas e financeiras. Além disso, representa um índice válido somente em quadros de hiperestimulação da tireóide⁴⁰.

Sendo assim, a concentração de iodo na urina é o principal indicador do status nutricional de iodo do indivíduo, sendo utilizada como principal parâmetro para avaliar o sucesso da suplementação iódica de uma determinada população⁴⁰. IU é considerado o indicador mais sensível para as mudanças recentes de status de iodo, sendo sua dosagem amplamente implementada em programas de controle das IDD^{9,39,40}.

No metabolismo do iodo, quando o indivíduo se encontra em estado de equilíbrio, 92,4% do iodo consumido é excretado na urina e o restante nas fezes¹⁰.

O padrão ouro para estimar a excreção urinária de iodo de forma fidedigna é a urina de 24h. No entanto, a medida de IU em urina de 24h torna-se impraticável e não confiável, para estudos epidemiológicos, já que está muito sujeita a erros pela incorreta ou incompleta coleta de urina^{9,14,39,40}.

Sendo assim, em estudos epidemiológicos, a ingestão diária de iodo é estimada através de uma amostra casual de urina, ajustada ou não para a creatinina (Cr) urinária⁴¹. A adequação da excreção de IU pela creatinina, através da razão IU/Cr, é

considerada uma medida mais confiável para quantificar IU nos indivíduos, quando comparada à concentração de IU/L, já que a creatinúria promove a adequação da amostra casual para a urina de 24h^{14,42}.

Contudo, a razão IU/Cr pode conduzir a superestimativas do status de iodo em populações com baixo conteúdo protéico na dieta. Além disso, a razão IU/Cr é subestimada em países industrializados quando comparados aos valores de 24h⁴².

Halldow JE e cols., identificaram um aumento da excreção de creatinina urinária em homens, indivíduos grandes ou negros, o que pode levar a um erro na aferição do conteúdo de iodo na urina, ao utilizar-se a razão IU/Cr⁴³.

Knudsen N e cols sugerem que, para expressar a excreção de IU em amostra, de modo ainda mais fidedigno, pode-se ajustar a excreção de creatinina para sexo e idade, conforme tabela 4⁴².

Tabela 4: Excreção esperada de creatinina, em gramas, de acordo com sexo e idade.

	Idade (anos)	25 - 49	50 - 59	60 - 69	> 70
Sexo	Homens	1,74	1,63	1,47	1,39
	Mulheres	1,23	1,15	1,07	1

Fonte: Knudsen N et al., 2000.

A mediana de IU é utilizada para estimar o status nutricional de iodo em uma determinada população (Tabela 5)^{9,11,12}. Para que uma população seja considerada suficiente, segundo a OMS, a mediana da excreção urinária de iodo deve ser de 100 µg/L ou maior, sendo que não mais do que 20 % da população pode ter concentração de IU menor que 50 µg/L^{9, 11,12}. Por outro lado, a excreção de iodo muito elevada (>300 µg/L), denota excessiva ingestão de iodo, acarretando também sérios problemas fisiológicos^{9,11,12}.

Tabela 5: Critérios epidemiológicos para estimar o status de iodo baseado na mediana de concentração de IU

Mediana de IU ($\mu\text{g/L}$)	Ingestão de Iodo	Status Nutricional
< 20	Insuficiente	Deficiência Severa de Iodo
20-49	Insuficiente	Deficiência Moderada de Iodo
50-99	Insuficiente	Deficiência Leve de Iodo
100-199	Adequada	Ótimo
200-299	Mais do que adequada	Risco de hipertireoidismo iodo-induzido dentro de 5 a 10 anos
>300	Excessiva	Risco de conseqüências adversas (hipertireoidismo iodo-induzido, doenças autoimunes da tireóide).

Fonte: WHO,2001.

1.6 Métodos de dosagem de iodo urinário

A estimativa da deficiência de iodo, bem como o monitoramento de programas de suplementação iódica deve ser realizada de forma rápida, simples e custo-efetiva¹². Atualmente, várias técnicas têm sido disponibilizadas para a medida de IU⁸.

Métodos práticos e simples envolvem digestão das amostras de urina seguidas de medidas colorimétricas. Métodos mais sofisticados como espectrometria de plasma acoplado ao espectro de massa (ICP-MS)⁴⁴ e cromatografia líquida de alta performance (HPLC)⁴⁵ têm a capacidade de analisar um grande número de amostras, porém são extremamente onerosos. Deste modo, ICP-MS e HPLC não representam a alternativa mais apropriada para avaliar epidemiologicamente populações, principalmente nos casos de países em desenvolvimento¹⁴.

Epidemiologicamente, a mensuração da iodúria pela reação de Sandell Kolthoff⁴⁶ tornou-se, gradativamente, o padrão bioquímico para estimar a carência

eventual de iodo. Pode-se utilizar amostra casual de urina, coletada em recipiente plástico, armazenando o espécime em geladeira^{8,39,40,41}.

Neste caso, a determinação de iodo baseia-se na detecção indireta do mesmo pela redução do sulfato cérico amoniacal. O iodeto presente na amostra catalisa a redução do íon cérico (Ce^{+4}), amarelo, a íon ceroso (Ce^{+3}), transparente. A adição de arsênico (As) à reação permite a regeneração de iodeto acoplada à oxidação de As^{+3} a As^{+5} , o que provoca a redução de todo Ce^{+4} (Figura 1)⁴⁶.

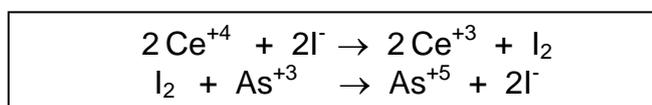


Figura 1: Determinação do iodo, baseada na reação de Sandell e Kolthoff, 1937.

A etapa inicial do método é de digestão das amostras, utilizando persulfato de amônio 1M, proposto por Pino *et al*, 1996, com o objetivo de eliminar substâncias que venham a interferir na reação⁴⁷. A reação preconizada por Sandel Kolthoff, utilizava ácido clorídrico para a etapa de digestão das amostras⁴⁶.

No entanto, a modificação proposta por Pino, traz uma alternativa mais segura, pois o persulfato de amônio não possui potencial explosivo, é mais econômico, possui ótima solubilidade em água, maior potencial de oxidação, não sendo necessária a utilização de capela para a sua manipulação. Contudo, ressalta-se que a utilização de persulfato de amônio foi validada apenas para a dosagem de IU, não sendo indicada para a dosagem de iodo em outros materiais biológicos, como sangue, tecidos, bem como para dosagem do mesmo em alimentos e plantas. Nesses casos deve ser mantida a utilização do ácido clorídrico⁴⁷.

A técnica descrita por Pino é analiticamente sensível, acurada, reprodutível, segura e econômica. Apesar de ser semi-automatizada, vários passos do processo podem ser automatizados. Por exemplo, a reação colorimétrica pode vir a ser realizada diretamente em microplacas, lidas em scanner, e a curva padrão pode ser interpretada por programas simples de computador¹².

1.7 Variabilidade da excreção urinária de iodo durante o dia e em vários dias no mesmo indivíduo: Ritmo Diário

O ritmo diário de excreção de IU foi caracterizado, em adultos e crianças, como sendo independente de tendências individuais, idade, sexo e período do ano. Embora a existência de um ritmo diário, para a excreção de IU, seja universal, este perfil é dependente da dieta envolvendo a ingestão de iodo¹⁵.

A concentração de IU além de ser influenciada por fatores relacionados à dieta pode sofrer influência também da idade, sexo, fatores sócio-culturais, localização geográfica e estação do ano, muito embora o ritmo diário não seja influenciado por tais fatores^{14,15}.

A quantidade de IU em uma amostra casual de urina reflete a ingestão deste em um curto período anterior à coleta⁴⁸. Este ritmo diário para excreção de IU parece ter o ponto mais baixo pela manhã, seguido de um aumento progressivo até chegar às 24h, sendo que este perfil parece depender de peculiaridades alimentares¹³. Sendo assim, amostras casuais de urina podem não ser representativas do status nutricional de iodo do indivíduo^{14,15}.

A questão fica aberta enquanto amostragens randomizadas, quando comparadas com a primeira urina da manhã, não apresentarem perfis de resultado significativamente diferentes de excreção de IU. No entanto, ressalta-se que, embora

não factível, apenas a excreção diária integral de IU, ou seja, urina de 24h, pode estimar realmente o conteúdo de iodo¹⁵.

A OMS recomenda que para uma possível e adequada estimativa populacional de status de iodo seja coletada a primeira urina da manhã. Entretanto, levando-se em consideração a existência de um ritmo diário, muito provavelmente os resultados apresentados de IU são subestimados¹⁵.

JUSTIFICATIVA

De acordo com a presente revisão bibliográfica, o iodo é obtido exclusivamente através da dieta, sendo a principal fonte justamente o sal iodado, já que o conteúdo de iodo nos alimentos é bastante variável. Sua função no organismo é como constituinte dos hormônios tireoidianos^{1,2,6,9}.

As desordens por deficiência ou excesso de iodo são um problema de saúde pública mundial^{9,23,24,25,26,27,28,29}. No Brasil, segundo o inquérito de 2000, foi verificado que a excreção urinária de iodo em escolares apresentou-se muito elevada³⁷. Sendo assim é importante que a ingestão de iodo na população seja monitorada¹².

O monitoramento do aporte de iodo nas populações é de extrema importância, a fim de evitar as desordens provocadas pela deficiência ou excesso deste microelemento¹².

O indicador biológico utilizado para aferir a suficiência de iodo em uma determinada população, é a excreção de iodo na urina (IUE). Idealmente, o padrão-ouro seria a urina de 24h, inviável em estudos populacionais^{9,14,39,40}.

A OMS preconizou que se utilizem amostras casuais, primordialmente, a primeira urina da manhã, para estimativa do status de iodo, nas populações. Os resultados podem ser corrigidos pela creatinúria IU/Cr. A creatinúria, ajustada para sexo e idade permite uma melhor adequação da amostra frente ao padrão-ouro (urina de 24h)^{14,42}.

No entanto, a IU segue um ritmo diário, o qual indica que a primeira urina da manhã teria uma tendência de subestimar o conteúdo de iodo^{14,15}. Então, qual melhor momento para se coletar uma amostra parcial de urina de forma que esta expresse o conteúdo de iodo de forma fidedigna?

Até o momento, não há estudos em nosso meio que associem a excreção urinária de iodo em 24 h com amostras parciais de urina, obtidas em diferentes momentos do dia.

Deste modo, a questão aqui apresentada: qual o melhor momento do dia para se coletar uma amostra parcial de urina de forma que esta expresse a excreção urinária de iodo em 24 h de forma fidedigna, necessita ser elucidada.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar a associação entre a exceção urinária de iodo medida em amostras, definidas em períodos do dia específicos, com a excreção urinária de iodo em 24 h.

2.2 Objetivo Específico

- Determinar qual o momento do dia em que a excreção de iodo, medida em amostra, melhor se associa com a excreção de iodo em 24 h.
- Estudar o efeito da alimentação sobre a excreção urinária de iodo, através da correlação entre a excreção de iodo e sódio.

REFERÊNCIAS

1. Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G (2005): The effects of iodine deficiency on thyroid hormone deiodination. *Thyroid*. Aug;15(8):917-29.
2. Wu T, Liu GJ, Li P, Clar C. (2006): Iodised salt for preventing iodine deficiency disorders (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 14 April 2002. Cochrane reviews are regularly checked and updated if necessary.
3. Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT (2001): Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid*. 11(5):437-47.
4. Utiger RD (2006): Iodine nutrition – more is better. *N Engl J Med* 354:2819-21.
5. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al (2006): Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*. 29;354(26):2783-93.
6. WHO, UNICEFF, ICCDD (1996): Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva.
7. WHO (2004): Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition. Who and food and agriculture organization of United Nations.
8. Knobel M. & Medeiros-Netto G (2004): Disorders associated to chronic iodine deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004 Feb;48(1):53-61.
9. WHO (2004): Global database on iodine deficiency. de Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H, eds. Iodine status worldwide. Department of nutrition for health and development. Geneva.
10. Larsen PR, Terry FD, Davies LDH (2000). Section 3 Thyroid. Chapter 11, The Thyroid gland. In: Williams. Textbook of Endocrinology.
11. WHO, UNICEF, ICCIDD (1994): Assessment of the iodine deficiency disorders, and their control through salt iodization. WHO: Geneva, p.1-55.
12. WHO (2001): Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination a guide for programme managers. Second Edition.
13. Brussard J.H, Breands HAM, Hulshof KFAM, Kistemaker C and Löwik MRH (1997): Iodine intake and urinary excretion among adults in the Netherlands. *Eur. J. Clin. Nutr*. 51, s59-s62.
14. Soldin O.P (2002): Controversies in urinary iodine determinations. *Clinical Biochemistry*. 35, 575-579.
15. ALS C, Helbling A, Peter K, Haldimann M, Zimmerli B and Gerber H (2000): Urinary iodine concentration follows a circadian rhythm: a study with 3023 spot urine samples in adults and children. *J. Clin. Endocrinol. & Met*. 85(4): 1367-1369.

16. Bianco AC, Kim BW (2006): Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 116(10):2571-9
17. Burman KD, Wartofsky L (2000): Iodine effects on the thyroid gland: biochemical and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord.* 1(1-2):19-25.
18. Bruno R, Giannasio P, Ronga G, Baudin E, Travagli JP, Russo D, Filetti S, Schlumberger M (2004): Sodium iodide symporter expression and radioiodine distribution in extrathyroidal tissues. *J Endocrinol Invest.* 27(11):1010-4.
19. Delange F (2002): Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. *Eur J Nucl Med .* 29: s404-s416
20. Grace ND, Waghorn GC (2005): Impact of iodine supplementation of dairy cows on milk production and iodine concentrations in milk. *N Z Vet J.* 53(1):10-3.
21. Bazrafshan HR, Mohammadian S, Ordoorkhani A, Abedini A, Davoudy R, Pearce EN, Hedayati M, Azizi F, Braverman LE (2005): An assessment of urinary and breast milk iodine concentrations in lactating mothers from Gorgan, Iran, 2003. *Thyroid.* 15(10):1165-8.
22. Maberly GF, Haxton DP, van der Haar F (2003): Iodine deficiency: consequences and progress toward elimination. *Food Nutr Bull.*24(4 Suppl):S91-8.
23. Laurberg P, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Knudsen N, Pedersen IB, Rasmussen LB, Carle A, Vejbjerg P(2006): The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *Eur J Endocrinol.* 155(2):219-28.
24. Bazrafshan HR, Mohammadian S, Ordoorkhani A, Farhidmehr F, Hedayati M, Abdolahi N, Azizi F, Braverman LE, Pearce EN (2005): Prevalence of goiter among schoolchildren from Gorgan, Iran, a decade after national iodine supplementation: association with age, gender, and thyroperoxidase antibodies. *J Endocrinol Invest.* 28(8):727-33.
25. Kulwa KB, Kamuzora K, Leo G (2006). Urinary iodine concentration and availability of iodated salt in school children in a goitre-endemic district of Tanzania. *East Afr Med J.* 83(4):79-84.
26. Lonati S, Rapa A, Di Dio G, Bellone S, Bona G (2006): Iodine status in historically iodine deficiency area. *Minerva Pediatr.* 58(3):255-62.
27. Brauer VF, Brauer WH, Fuhrer D, Paschke R (2005): Iodine nutrition, nodular thyroid disease, and urinary iodine excretion in a German university study population. *Thyroid.* 15(4):364-70.
28. Caldwell KL, Jones R, Hollowell JG (2005): Urinary iodine concentration: United States National Health And Nutrition Examination Survey 2001-2002. *Thyroid.* 15(7):692-9.
29. Saggiorato E, Arecco F, Mussa A, Sacerdote C, Rossetto R, Origlia C, Germano L, Deandreis D, Orlandi F; Piedmont Goiter Study Committee (2006): Goiter prevalence

and urinary iodine status in urban and rural/mountain areas of Piedmont region. *J Endocrinol Invest.* Jan;29(1):67-73.

30. Pedraza PE, Obregon MJ, Escobar-Morreale HF, del Rey FE, de Escobar GM (2006): Mechanisms of adaptation to iodine deficiency in rats: thyroid status is tissue specific. Its relevance for man. *Endocrinology.* 147(5):2095-7.
31. Darcan S, Goksen D (2003): Consequences of iodine deficiency and preventive measures. *Pediatr Endocrinol Rev.* 1 Suppl 2:162-8; discussion 168-9.
32. Visser TJ (2006): The elemental importance of sufficient iodine intake: a trace is not enough. *Endocrinology.* 147(5):2095-7.
33. Pearce EN, Gerber AR, Gootnick DB, Khan LK, Li R, Pino S, et al (2002): Effects of chronic iodine excess in a cohort of long-term American workers in West Africa. *J Clin Endocrinol Metab;* 87:5499-502.
34. Mustafa A, Muslimatun S, Untoro J, Lan MC, Kristian to Y(2006): Determination of discretionary salt intake in an iodine deficient area of East Java-Indonesia using three different methods. *Asia Pac J Clin Nutr.* 15(3):362-7.
35. Ranganathan S, Karmarkar MG (2006): Estimation of iodine in salt fortified with iodine & iron. *Indian J Med Res.* 123(4):531-40.
36. Correa Filho, HR (1997): Inquérito brasileiro sobre a prevalência nacional de bócio endêmico. Relatório apresentado ao UNICEF e Ministério da Saúde. Brasília, DF.
37. Pretell, EA (2000): Thyromobil project in Latin America; Report of the study in Brazil. Relatório apresentado ao Ministério da Saúde, DF.
38. Santos LMP (2002): Bibliografia sobre deficiência de micronutrientes no Brasil 1990-2000: volume 3 – Iodo e Bócio Endêmico. Brasília: organização Pan-Americana de Saúde.
39. Pardete LVH et al (1998): Urinary iodine excretion is the most appropriate outcome indicator for iodine deficiency at field conditions at district level. American Society for Nutritional Sciences.
40. Delange, F. et al (2002): Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bulletin of the World Health Organization.* 80 (8).
41. Joshi AB, Banjara MR, Bhatta LR, Rikimaru T, Jimba M(2006): Assessment of IDD problem by estimation of urinary iodine among school children. *Nepal Med Coll J.* 8(2):111-4.
42. Knudsen N, Christiansen E, Brandt- Christiansen M, Nygaard B and Perrild H (2000): Age- and sex- adjusted iodine/creatinine ratio. A new standard in epidemiological surveys? Evaluation of three different estimates of iodine excretion based on casual urine samples and comparison to 24h values. *Eur J Clin Nutr* 54, 361-363.

43. Haddow JE, McClain MR, Palomaki GE, Hollowell JG (2007): Urinary Iodine Measurements, Creatinine Adjustment and Thyroid Deficiency in Adult United States Population. *J Clin Endocrin Metab.* Jan 2; [Epub ahead of print].
44. Haldimann M, Zimmerli B, Als C, Gerber H (1998): Direct determination of urinary iodine by inductively coupled plasma mass spectrometry using isotope dilution with iodine-129. *Clin Chem.* 44(4):817-24.
45. Bier D, Rendl J, Ziemann M, Freystadt D, Reiners C (1998): Methodological and analytical aspects of simple methods for measuring iodine in urine. Comparison with HPLC and Technicon Autoanalyzer II. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 106 Suppl 3:S27-31.
46. Sandell EB, Kolthoff IM (1937): Micro determination of iodine by catalytic method. *Mikrochim Acta.* 1:9-25.
47. Pino S, Fang SL, Braverman LE (1996): Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. *Clinical Chemistry* 422, 239-243.
48. Busnardo B, Nacamulli D, Zambonin L, Mian C, Piccolo M, Girelli ME (2006): Restricted intraindividual urinary iodine concentration variability in nonfasting subjects. *Eur J Clin Nutr.* 60(3):421-5.

ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS

**VARIABILITY OF THE URINARY IODINE EXCRETION DURING 24 HOURS AND ITS ASSOCIATION WITH
NATRIURESIS**

(Artigo a ser submetido ao periódico "European Journal of Clinical Nutrition")

**VARIABILITY OF THE URINARY IODINE EXCRETION DURING 24 HOURS AND ITS ASSOCIATION WITH
NATRIURESIS**

ROBERTA VANACOR*, ROSANE SOARES*, DENISE MANICA*, TANIA WEBER FURLANETTO**

* Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Laboratório de Estudos de Doenças Crônicas

** Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Departamento de Medicina Interna

Roberta Vanacor

Tv. Jaguarão, 45/303

Cep 90520070 – Bairro Higienópolis

Porto Alegre- RS – Brasil

Tel. +55 51 3343 7098/9309 6619

E-mail: rvanacor@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: determine the moment of the day the urinary iodine (UI) excretion is better associated with the iodine excretion within a 24-hour period, and study the relation between the UI and sodium (Na⁺) excretions.

Design: transversal study.

Setting: Tertiary Hospital, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Centro de Pesquisas – Laboratório de Estudos de Doenças Crônicas (Center of Researches - Laboratory of Studies on Chronic Diseases).

Subjects: 60 individuals (43 women and 17 men).

Methods: four urine samples were collected from each participant (A: breakfast-lunch; B: lunch-dinner; C: dinner-bedtime; D: nighttime-breakfast), completing 24 hours (UIE), with the dietary history elaborated on the same day. The UI, creatinine (Cr) and Na⁺ levels were measured in the 4 partial urine samples and in the 24-hour urine sample.

Results: The urinary iodine and sodium excretions were variable along the 24-hour period ($p=0.000$). The analysis of Bland & Altman enabled to conclude that the period presenting more similarities to the 24-hour excretion was period B. The correlation between the total iodine and sodium excretions was very strong ($r= 0.69$; $p<0.001$).

Conclusions: The UI is variable during the daytime. Between lunch and dinner, it seems to better reflect the 24-hour UI. Therefore, the casual urine sample collection in this period would probably be the best for the iodine sufficiency study in individuals with similar dietary habits to the description for this group.

Sponsorship: Fipe-HCPA, CNPq, PROPESQ, CAPES-PROF

Key Words: urinary iodine in samples, iodine excretion, iodine intake.

INTRODUCTION

Iodine is an essential microelement for thyroid hormone production (Obregon *et al*, 2005; Wu *et al*, 2006). It is obtained exclusively through dietary intake, which is usually insufficient in iodine, but chronic iodine deficiency disturbances can be prevented (Delange *et al*, 2001). However, iodine supplement in excess could be harmful (Utiger *et al*, 2006; Teng *et al*, 2006). Adding this metalloid to the salt consumed by the population is a simple method and has been practiced in Brazil, where the addition of 20 to 60 mg of potassium iodate per kg of salt is mandatory (WHO, 1996).

The minimum recommended nutrient intake for iodine is: 150 $\mu\text{g}/\text{day}$ to adults and adolescents, 120 $\mu\text{g}/\text{day}$ to children of 1 to 12 years old, 90 $\mu\text{g}/\text{day}$ to children under one year old and around 200 μg to pregnant and lactating women (WHO, 2004; Knobel & Medeiros, 2004).

Iodine sufficiency is verified through urinary iodine (UI) (Delange *et al*, 2001; WHO, 2004). When an individual is in a balanced state, about 12 μg of iodine are excreted daily with the feces and the remaining iodine is excreted with the urine (Larsen *et al*, 1981).

As it is difficult to collect 24-hour urine samples in population studies, iodine measurement in casual urine samples has been used to evaluate iodine sufficiency (WHO, 1994). According to the criteria established by the World Health Organization, a population is provided with sufficient iodine when the median UI is 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ or higher, in casual urine samples, but no more than 20% of such population has UI below 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Knobel & Medeiros, 2004; WHO, 2001). On the other hand, it is assumed that a population has been provided with excessive iodine when the median UI is 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ or higher, in casual urine samples (WHO, 2001).

The best moment for collecting urine samples to evaluate iodine sufficiency in a population is not established (Brussard *et al*, 1997). Iodine correction through excreted creatinine has also been used (Soldin, 2002).

Iodine content in food is variable, and few foods have a high content of this metalloid (WHO, 2004). As a consequence, UI is expected to be variable as well, in different days and during a given day. Such UI variation follows a rhythm, previously described, and probably related to the salt content of food (ALS *et al*, 2000). It probably depends also on the food type, which varies according to dietary habits. As such, it is possible that UI, measured in a casual sample of urine, may not reflect accurately the iodine intake on a given day (Soldin, 2002; ALS *et al*, 2000).

Therefore, the purposes of this study were to determine the moment of the day when UI, was better associated with 24 h UI, and to study the relationship between UI and urinary sodium.

MATERIALS AND METHODS

Sampling

Urine samples were collected in a community living in the south region of Brazil. The study group was composed of healthy male and female individuals over 18 years old. Participation was voluntary, according to a free and informed written consent term. The study excluded individuals who were taking iodine, T₃, T₄, or antithyroid drugs, as well as medications that could interfere with iodine and sodium excretions or in urinary volume.

Experimental protocol

The participants were instructed to write down the time, quality and quantity of food intake in a 24-hour period. In addition, information on age, weight, height and medicaments of continuous use were recorded.

The 24-hour urine was collected in four distinct containers, according to the diagram illustrated in Figure 1.

Urinary creatinine was utilized as quality control of the 24-hour urine collection. The sample was considered as insufficient or inadequate if the urinary creatinine did not correspond to at least 75% of the value expected for the age and sex (Knudsen *et al*, 2000). In this case, the participant was either asked to make a new collection or excluded from the study.

Partial samples A, B, C and D were stored individually. A mixture with proportional volumes from these samples, named sample E, representing the 24-hour urine, was also stored. Urinary iodine in 24-hours was calculated.

All samples were stored in a freezer at -20°C, until iodine, creatinine and sodium measurements. Iodine was measured at the Laboratório de Estudo de Doenças Crônicas (Laboratory of Studies on Chronic Diseases) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and was based on indirect detection through the ammonium ceric sulfate reduction, proposed by Sandell and Kolthoff (1937), and according to the technique described by Pino (1996), with modifications. The intra-essay variation coefficient to a 5.2 µg/dL sample was 5% (n=12) and the inter-essay variation coefficient was 3% (n=20). Urinary creatinine and sodium were determined according to the HCPA routine, and the results were presented in µg/L and mEq/L, respectively.

Statistical analysis

The Kolmogorov-Smirnov test was performed to determine whether the different parameters presented a normal distribution. A linear regression was used to evaluate the association of UI with other factors. The Bland & Altman (1986) method was used to compare the UI measured in the partial samples and in the 24-hour urine, with 95% confidence intervals to each sample. Differences between mean UI in different periods of the

day were examined through analysis of variance (ANOVA) for repeated measurements. Student's t-test for paired samples was used to compare the mean UI in the partial sample considered as having the best performance through Bland & Altman method and the 24-hour UI, in $\mu\text{g/L}$. Correlation between urinary sodium and UI and correlation between UI in partial urine samples and 24-hour UI were evaluated through Pearson's correlation test. The statistical significance was of 5%. Data were analyzed using Microsoft Excel (Office 2003) and SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 12) software programs.

RESULTS

Eighty-one persons were included in the study: 57 women and 24 men, between January and December 2005, all of them presenting good physical and mental conditions, verified through their clinical history. Twenty-nine participants were asked to make a new 24-hour urine collection, as they had a urinary creatinine level lower than expected (Knudsen *et al*, 2000). Among them, only 8 were willing to collect it. Thus, data from 60 individuals were included in the analysis: 43 women and 17 men. Biochemical analyses of the samples were performed on the same date, between January and July 2006.

UI, sodium and creatinine presented a normal distribution. Table 1 shows the basic characteristics of the studied sample.

There was no association between 24-hour UI and sex, age, and height. Body weight (BW), and 24-hour urinary sodium (Na^+T) were independently associated with 24-h UI, as shown in Table 2.

By analyzing food intake records, it was noticed that salt intake seemed to be lower in the period that included breakfast (A), and then it increased at lunch and afterwards (periods B and C) and decreased during nighttime (D). Urinary sodium was variable during

the day ($p=0.000$) and compatible with the food intake records. Urinary sodium excretion during period A, evaluated through Bonferroni correction, was lower than in period B ($p=0.018$).

UI was variable during the day ($p=0.000$). UI during period A, evaluated through Bonferroni correction, was lower than in other periods of the day (AxC: $p=0.000$; AxD: $p=0.003$).

According to epidemiological criteria of the WHO, 2001, the group would have an adequate UI excretion, considering sample A, and more than adequate, considering samples B, C and D. Such data are shown in Table 3.

There was no difference between mean UI during period B and mean 24-hour UI, in $\mu\text{g/dL}$ ($p=0.563$). During all the other periods of the day, mean UIs were different from mean 24-hour UI, in $\mu\text{g/dL}$ ($p<0.05$). The analysis through Bland & Altman (1996) method is illustrated in Figure 2.

The correlation between UI in different periods of the day and 24-hour UI was strong in all periods, being: A ($r=0.70$; $p<0.001$), B ($r=0.86$; $p<0.001$), C ($r=0.85$; $p<0.001$) and D ($r=0.84$; $p<0.001$), as illustrated in Figure 3. The correlation between UI, corrected through urinary creatinine, in different periods of the day and 24-hour UI were A ($r=0.63$; $p<0.001$), B ($r=0.67$; $p<0.001$), C ($r=0.64$; $p<0.001$) and D ($r=0.67$; $p<0.001$) - such data are not shown.

The correlation between 24-hour UI and 24-hour urinary sodium was also strong ($r=0.69$; $p<0.001$), as illustrated in Figure 4. When UI was corrected through creatinine, the correlation with the 24-hour urinary sodium was lower ($r=0.37$; $p<0.01$, such data are not shown).

DISCUSSION

In this study, we evaluated the UI in different periods of the day and their relation with the 24-hour UI. UI varied along the day, showing lower rates between breakfast and dinner than in the period between after dinner and the time to get up. As UI presented a strong correlation with urinary sodium, differences in dietary habits are probably responsible for the 24-hour UI variability.

The evaluation of the first meal and urinary sodium showed a lower salt intake at breakfast in our study. ALS C *et al*, 2000, Rasmussen LB *et al*, 1999, and Thompson CD *et al*, 2001, also found variation in the 24-hour UI. However, in these studies, the sample collected before breakfast, which corresponds to sample D of this study, underestimated the 24-h UI, which is probably related to dietary habits of the studied population, although no urinary sodium was measured in such studies.

The estimated iodine intake in the studied individuals was considered, according to the criteria of the WHO, as more than adequate, in most periods of the day. The mean 24-hour UI was also high. This finding is consistent with the last investigation performed in Brazil in 2000 by the Thyromobil project, which involved 21 municipalities and that indicated a very high UI among school children, with 86.5% of them presenting UI over 300 µg/L and half of them presenting UI over 500 µg/L (Pretell, 2004).

The study of the factors possibly associated with the 24-hour UI showed that it is associated with the 24-hour sodium excretion, regardless of the body weight. The ratio of 24-h UI and Na⁺ was about 1:1, showing that most of the iodine intake comes from iodized salt. Besides, the correlation between 24 h-UI and Na⁺ was also strong, which confirms this hypothesis. Most likely, the association of weight with UI reflects the amount of salty food intake.

UI correction through creatinine does not seem to be a good method to estimate iodine sufficiency, as it reduces the correlation between 24-hour UI and UI in different periods of the day, as well as the correlation between 24-h UI and Na^+ . Knudsen *et al*, 2000, also concluded that UI correction through creatinine does not seem to be adequate, since it may lead to an overestimation of UI when the population presents dietary habits of low protein content and an underestimation when the opposite happens.

In a population study, Haddow *et al*, 2007, found an inaccurate iodine measurement due to an excessive creatinine excretion in a man, larger individuals and African American in comparison to women, smaller individuals and Caucasian. Their conclusion was that the policy might be to analyze urine iodine measurements without correcting for creatinine.

UI in different periods of the day had a strong correlation with the 24-hour UI. However, with Bland & Altman (1996) method, it was possible to conclude that the period in which the UI presented more similarities to the 24-hour UI was period B (lunch-dinner).

Bland & Altman (1996) method was developed to compare the results of estimates for the same parameter through different methodologies, as the correlation might be high, but might not reflect the results adequately. This method enabled a visual analysis of the iodine excretion performance in the urine samples collected in different periods of the day, establishing a 95% confidence interval. The graph that corresponds to sample B showed a shorter confidence interval, and the difference between period B UI and 24-hour UI seemed to be the smallest one, as there were more points closer to a difference of zero, besides the fact that there seems to be a homogeneous distribution of UI, leading to neither an overestimation nor an underestimation.

On the other hand, when observing samples C and D graphically, there seems to be a tendency to overestimate the iodine content, while sample A tends to underestimate this measurement. Overestimation may be harmful when it is desired to evaluate a

population with iodine insufficiency; while underestimation may be harmful when it is desired to evaluate a population with excessive iodine intake.

The findings of this study were compatible with UI variability within a 24-hour period, and it seemed to follow a daily rhythm closely related to food intake. Possibly these findings are valid only for people consuming iodized salt.

In the studied individuals, UI between lunch and dinner seemed to better reflect the 24-hour UI, and, therefore, urine obtained in this period would probably be the best to study iodine sufficiency in individuals with similar dietary habits.

References

ALS C, Helbling A, Peter K, Haldimann M, Zimmerli B and Gerber H (2000): Urinary iodine concentration follows a circadian rhythm: a study with 3023 spot urine samples in adults and children. *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 85(4): 1367-1369.

Bland JM and Altman DG (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 8;1(8476):307-10.

Brussard J.H, Breands HAM, Hulshof KFAM, Kistemaker C and Löwik MRH (1997): Iodine intake and urinary excretion among adults in the Netherlands. *Eur. J. Clin. Nutr.* 51, s59-s62.

Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT (2001): Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid.* 11(5):437-47.

Haddow JE, McClain MR, Palomaki GE, Hollowell JG (2007): Urinary Iodine Measurements, Creatinine Adjustment and Thyroid Deficiency in Adult United States Population. *J Clin Endocrin Metab.* Jan 2; [Epub ahead of print].

Knobel M. & Medeiros-Netto G (2004): Disorders associated to chronic iodine deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004 Feb;48(1):53-61.

Knudsen N, Christiansen E, Brandt- Christiansen M, Nygaard B and Perrild H (2000): Age- and sex- adjusted iodine/creatinine ratio. A new standard in epidemiological surveys? Evaluation of three different estimates of iodine excretion based on casual urine samples and comparison to 24h values. *Eur J Clin Nutr* 54, 361-363.

Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM (1981). Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev.* 2(1):87-102.

Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G (2005): The effects of iodine deficiency on thyroid hormone deiodination. *Thyroid.* Aug;15(8):917-29.

Pino S, Fang SL, Braverman LE (1996): Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. *Clinical Chemistry* 42:2, 239-243.

Pretell EA, Delange F, Hostalek U, Corigliano S, Barreda L, Higa AM, et al (2004). Iodine nutrition improves in Latin America. *Thyroid.* 14(8):590-9

Rasmussen LB, Ovesen L and Christiansen E (1999). Day –to- day and within- day variation in urinary iodine excretion. *Eur J Clin Nutr* 53(5): 401-407.

Sandell EB, Kolthoff IM (1937): Micro determination of iodine by catalytic method. *Mikrochim Acta.* 1:9-25.

Soldin O.P (2002): Controversies in urinary iodine determinations. *Clinical Biochemistry.* (35) 575-579.

Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al (2006): Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med.* 29;354(26):2783-93

Thompson CD, Packer MA, Butler JA, Duffiel AJ, O'Donoghue KL and Whanger PD (2001): Urinary selenium and iodine during pregnancy and lactation. *J Trace Elem Med Biol*; 14(4):210 -7. 2001

Utiger RD (2006): Iodine nutrition – more is better. *N Engl J Med* 354:2819-21.

WHO, UNICEF, ICCIDD (1994): Assessment of the iodine deficiency disorders, and their control through salt iodization. WHO: Geneva, p.1-55.

WHO, UNICEF, ICCDD (1996): Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva.

WHO (2001): Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination a guide for programme managers. Second Edition.

WHO (2004): Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition. Who and food and agriculture organization of United Nations.

WHO (2004): Global database on iodine deficiency. de Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H, eds. Iodine status worldwide. Department of nutrition for health and development. Geneva.

Wu T, Liu GJ, Li P, Clar C. (2006): Iodised salt for preventing iodine deficiency disorders (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 14 April 2002. Cochrane reviews are regularly checked and updated if necessary.

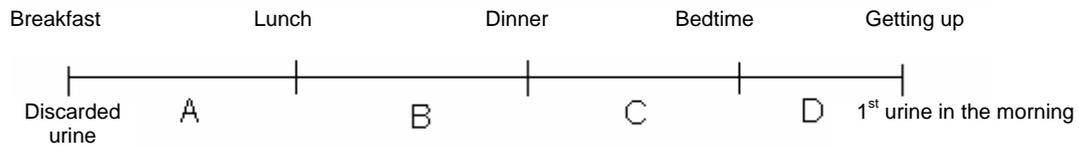


Figure 1: Diagram showing the urine sample collections, completing a 24-hour period. The first urine in the morning was discarded. Sample A: urine collected in the period from breakfast to the time before lunch; Sample B: urine collected in the period after lunch to the time before dinner; Sample C: urine collected in the period after dinner to bedtime; Sample D: urine collected during the night to the time before breakfast.

Table 1: Basic characteristics of the study group

Variable	Mean± DP
Age (years)	30.0 ± 13.6
Sex: female/male (n)	43/17
Weight (kg)	66.6 ± 12.5
Height (m)	1.68 ± 0.1
24-hour UI (µg)	292.1 ± 97.4
24-hour Na ⁺ (mEq)	169.5 ± 64.0

UI: urinary iodine Na⁺: urinary sodium

Data are shown as mean± standard deviation or n

Table 2: Simple linear regression model, to study the factors associated with 24-hour urinary iodine

Model	B	Beta	<i>p</i>
TUI	-7.167		0.882
BW	2.114	0.27	0.005
24 h-Na ⁺	0.935	0.614	0.000

BW: body weight 24h-Na⁺: urinary sodium in 24-h

Table 3: Iodine Sufficiency Classification, according to the Epidemiological Criteria of the WHO, 2001, considering the median urinary iodine in different periods of the day.

Periods	Median Value of UI ($\mu\text{g/L}$)	Classification
A: breakfast to lunch	182.7	Adequate
B: lunch to dinner	201.0	More than adequate
C: dinner to bedtime	238.4	More than adequate
D: nighttime to before breakfast	253.1	More than adequate

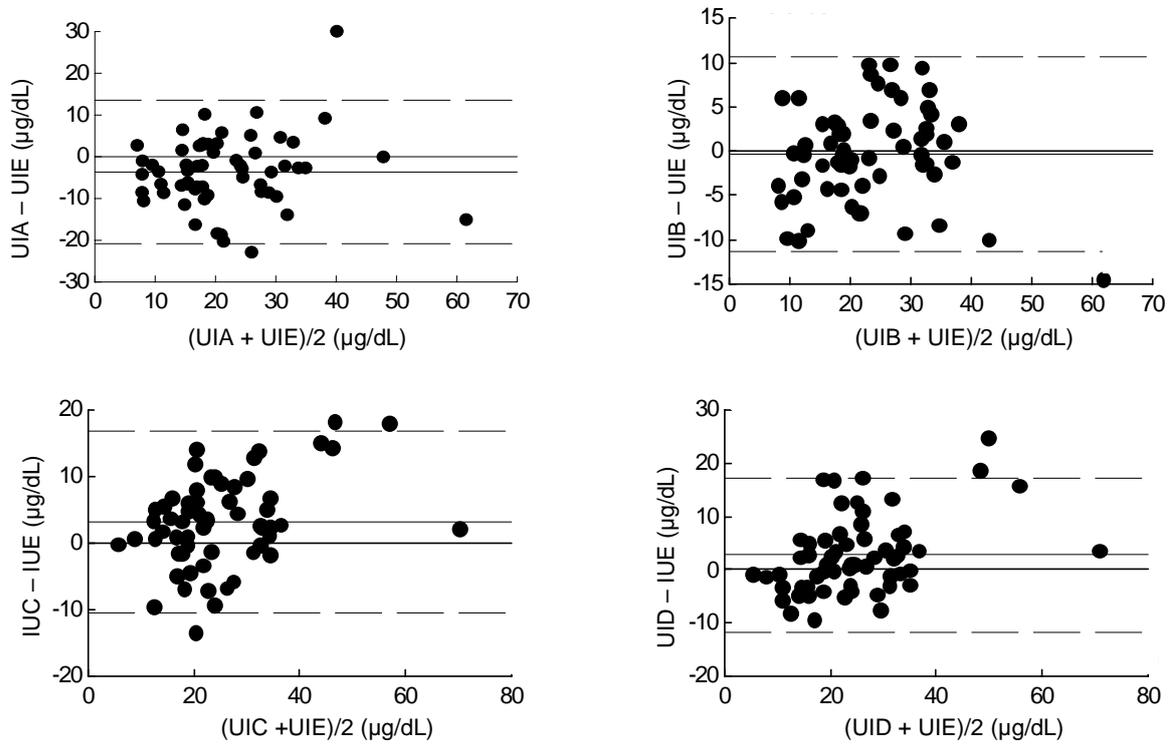


Figure 2: Analysis of the urinary iodine (UI) through Bland & Altman method in different periods of the day. A: breakfast-lunch, B: lunch-dinner, C: dinner-bedtime and D: nighttime-before breakfast and E: 24-hour UI.

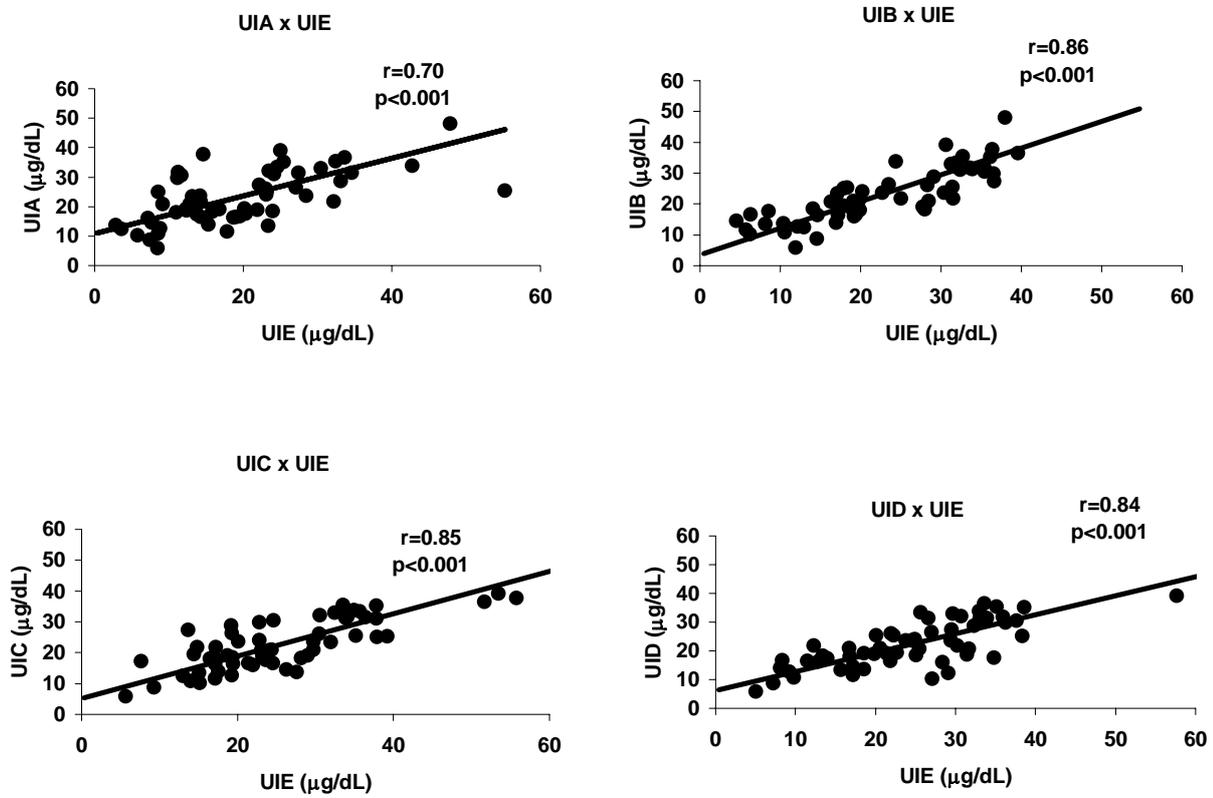


Figure 3: Correlation between the 24-hour urinary iodine (UI) excretion (E) and the urinary iodine excretion in the different periods of the day. A: breakfast-lunch, B: lunch-dinner, C: dinner-bedtime and D: nighttime-before breakfast.

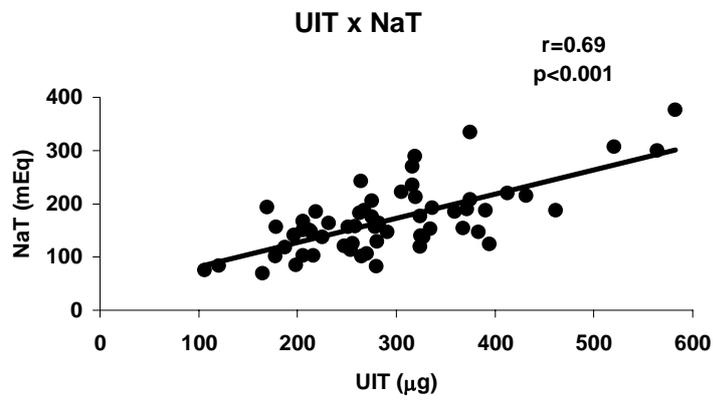


Figure 4: Correlation between 24-hour urine iodine (TUI) and sodium (Na^+T).

VARIABILIDADE DA EXCREÇÃO DE IODO URINÁRIO EM 24H E SUA ASSOCIAÇÃO COM A NATRIURESE

(Artigo a ser submetido ao periódico "European Journal of Clinical Nutrition")

VARIABILIDADE DA EXCREÇÃO DE IODO URINÁRIO EM 24H E SUA ASSOCIAÇÃO COM A NATRIURESE

ROBERTA VANACOR*, ROSANE SOARES*, DENISE MANICA* TANIA WEBER FURLANETTO**‡

* Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Laboratório de Estudos de Doenças Crônicas

‡ Hospital de Clínicas de Porto Alegre- Departamento de Medicina Interna

Roberta Vanacor

Tv. Jaguarão, 45/303

Cep 90520070 – Bairro Higienópolis

Porto Alegre- RS – Brasil

Tel. +55 51 3343 7098/9309 6619

E-mail: rvanacor@hotmail.com

Resumo

Objetivo: determinar qual o momento do dia em que a excreção urinária de iodo (IU), melhor se associa com a excreção de iodo em 24 h, bem como estudar a relação entre a excreção de IU e sódio (Na^+).

Delineamento: transversal.

Local de realização: Hospital terciário, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Centro de Pesquisas – Laboratório de Estudos de Doenças Crônicas.

Amostragem: 60 indivíduos, sendo 43 mulheres e 17 homens.

Métodos: de cada participante coletaram-se quatro amostras de urina (A: café da manhã-almoço; B: almoço-janta; C: janta-dormir; D: durante a noite-café da manhã), perfazendo 24h (IUE), realizando-se história alimentar no mesmo dia. Dosaram-se IU, creatinina (Cr) e Na^+ , nas 4 amostras parciais de urina, bem como na urina de 24h.

Resultados: A excreção de iodo e sódio urinários foram variáveis nas 24h ($p=0,000$). Através da análise de Bland & Altman, pode-se inferir que o período que mais se assemelhou à excreção em 24h, foi o B. A correlação entre a excreção total de iodo e sódio foi forte ($r= 0,69$; $p<0,001$).

Conclusão: A IU é variável durante o dia. No período do almoço à janta, parece refletir melhor a IU em 24h e, portanto, a colheita de amostra casual de urina nesse período provavelmente seria a mais indicada, para o estudo da suficiência de iodo, em indivíduos com hábito alimentar semelhante ao descrito nesse grupo.

Apoio: Fipe-HCPA, CNPq, PROPESQ, CAPES-PROF

Palavras-chave: iodo urinário em amostra, excreção iodo, ingestão iodo.

INTRODUÇÃO

O iodo é um micro-elemento essencial para a síntese dos hormônios tireoidianos e é obtido exclusivamente através da dieta (Obregon *et al*, 2005; Wu *et al*, 2006).

As moléstias decorrentes da carência crônica de iodo podem ser prevenidas (Delange *et al*, 2001). Por outro lado, a suplementação excessiva de iodo também pode ser prejudicial (Utiger *et al*, 2006; Teng *et al*, 2006). A adição deste metalóide ao sal consumido pela população é simples e vem sendo utilizada no Brasil, onde é obrigatória a adição de 20 a 60 mg de iodato de potássio por kg de sal (WHO, 1996).

As quantidades de iodo mínimas diárias recomendadas são 150 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para adultos e adolescentes, 120 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para crianças de 1 a 12 anos, 90 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para aquelas com menos de um ano e cerca de 200 μg para gestantes e lactantes (WHO, 2004; Knobel & Medeiros, 2004).

A suficiência de iodo é aferida através da fração do mesmo que é excretada na urina (IU) (Delange *et al*, 2001, WHO, 2004). Quando o indivíduo se encontra em estado de equilíbrio, aproximadamente 12 microgramas de iodo são excretadas por dia nas fezes e o restante do iodo ingerido é excretado na urina (Larsen *et al*, 1981).

Como em estudos populacionais é difícil colher urina de 24 h, a medida de iodo em amostra casual de urina tem sido utilizada para estimar a suficiência de iodo (WHO,1994). Conforme os critérios da Organização Mundial de Saúde, uma população recebe iodo em quantidade suficiente, quando a mediana da excreção urinária de iodo é 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ou maior, em amostras casuais de urina, sendo que não mais do que 20 % desta população pode ter concentração de IU menor que 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Knobel & Medeiros, 2004; WHO, 2001). Por outro lado, considera-se que a população está recebendo

quantidades excessivas de iodo, quando a mediana da excreção urinária de iodo é 30 µg/dL ou maior, em amostras casuais de urina (WHO, 2001).

O melhor momento da coleta da amostra de urina para aferição da suficiência de iodo na população é um parâmetro que ainda vem sendo discutido (Brussard *et al*, 1997). A correção do iodo pela creatinina excretada também tem sido utilizada (Soldin, 2002).

Entretanto, a concentração de iodo nos alimentos é variável, sendo que poucos deles possuem um alto conteúdo desse metalóide (WHO, 2004). Sendo assim, é esperado que a excreção de iodo na urina, de dia para dia e durante o dia, seja também variável. Essa variação da excreção urinária de iodo segue um ritmo, provavelmente relacionado ao conteúdo de sal nas refeições e já foi descrita em diferentes regiões (ALS *et al*, 2000). Depende provavelmente do tipo de alimentos ingeridos, que é variável de acordo com os hábitos alimentares da população e dos indivíduos. Deste modo, não é possível determinar, de modo fidedigno, a quantidade de iodo ingerida no dia, a partir de amostra casual (Soldin, 2002; ALS *et al*, 2000).

Sendo assim, este estudo tem como objetivo determinar qual o momento do dia em que a excreção de iodo, medida em amostra, melhor se associa com a excreção de iodo em 24 h, bem como estudar a relação entre a excreção urinária de iodo e sódio.

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostragem

As amostras de urina foram coletadas em uma comunidade do sul do Brasil, sendo o grupo de estudo constituído por indivíduos saudáveis, com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos. A participação foi voluntária e realizada mediante termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos os indivíduos que usavam

medicamentos contendo iodo, T₃, T₄ e antitireoidianos, além de fármacos que pudessem interferir na excreção de iodo e sódio ou no volume urinário.

Protocolo experimental

Os indivíduos foram orientados a anotar o horário, a qualidade e a quantidade dos alimentos ingeridos durante as 24 h. Foram também registrados idade, peso, altura e medicamentos de uso contínuo.

A urina de 24h foi coletada em quatro recipientes distintos, conforme o diagrama contido na Figura 1.

Para controle de qualidade da colheita da urina de 24 h foi utilizada a excreção de creatinina. A amostra foi considerada incompleta ou inadequada, caso a creatinina urinária não correspondesse a, no mínimo, 75% do valor esperado para a idade e sexo (Knudsen et al, 2000). Neste caso, solicitou-se que o participante realizasse nova colheita ou o mesmo foi excluído do estudo.

Alíquotas das amostras A, B, C e D foram armazenadas individualmente. Uma mistura com volume proporcional dessas amostras, chamada amostra E, representando a urina de 24 h, também foi armazenada. A excreção total de iodo em 24 h (IUT) foi calculada.

Todas as amostras foram armazenadas em freezer a -20°C, até a aferição do conteúdo de iodo, creatinina e sódio. A determinação do iodo foi feita no laboratório de Estudo de Doenças Crônicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e baseou-se na detecção indireta do mesmo pela redução do sulfato cérico amoniacal, proposta por Sandell e Kolthoff (1937), conforme a técnica descrita por Pino (1996), modificada. O coeficiente de variação intra-ensaio para uma amostra de 5,2 µg/dL (n=12) foi 5% e o coeficiente de variação inter-ensaio foi 3% (n=20). A creatinina e o sódio urinários foram determinados

conforme rotina do HCPA e os resultados foram expressos, respectivamente, em $\mu\text{g/L}$ e mEq/L .

Análise estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi feito para determinar se os diferentes parâmetros tinham distribuição normal. Regressão linear foi utilizada para avaliar a associação da excreção urinária de iodo com outros fatores. A comparação entre a iodúria medida nas amostras parciais e a urina de 24 h foi feita pelo método de Bland & Altman (1996), sendo estabelecidos os intervalos de confiança de 95%, para cada amostra. As diferenças entre as médias da excreção urinária de iodo, nos diferentes períodos do dia, foram analisadas com análise de variância para medidas repetidas (ANOVA). O teste t de Student para amostras pareadas foi utilizado para comparar a média da excreção urinária de iodo na amostra parcial considerada como de melhor desempenho pelo método de Bland & Altman (1986) com a de 24h, em $\mu\text{g/L}$. A correlação entre a excreção de sódio e iodo na urina e a correlação entre a excreção de iodo nas amostras parciais de urina e na amostra de urina de 24 h foram avaliadas pelo teste de correlação de Pearson. A significância estatística foi considerada de 5%. Os dados foram analisados através dos programas Microsoft Excel (Office 2003) e SPSS (Statistical Package for Social Sciences, versão 12).

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo, entre janeiro e dezembro de 2005, 81 pessoas, 57 mulheres e 24 homens, com bem estar físico e mental, aferido pela história clínica. A 29 participantes foi solicitado que fizessem uma nova colheita de urina de 24h, por terem creatinina urinária inferior ao esperado (Knudsen *et al*, 2000). Destes, apenas 8 se dispuseram a coletar novamente. Sendo assim, foram incluídos na análise 60 indivíduos,

sendo 43 mulheres e 17 homens. As análises bioquímicas das amostras foram realizadas de forma conjunta entre janeiro e julho de 2006.

A excreção de iodo, sódio e creatinina urinária possuíam distribuição normal. As características basais da amostra estudada são mostradas na Tabela 1.

A excreção de iodo na urina de 24h (IUT) associou-se com altura ($r=0,390$, $p=0,002$), peso corporal (P) ($0,449$, $p=0,000$), e com a excreção de sódio em 24h ($0,693$, $p=0,000$). Não houve correlação significativa entre IUT e idade ($r=0,174$, $p=0,184$), e a média de excreção de IUT não foi diferente em mulheres e homens ($p=0,082$), sendo $278,4 \pm 91,5$ $\mu\text{g/L}$ and $326,8 \pm 10,6$ $\mu\text{g/L}$, respectivamente. O P e a Na^+T se associaram independentemente à excreção urinária de iodo, conforme Tabela 2.

Analisando os recordatórios alimentares, pode-se inferir que a ingestão alimentar de sal parece ser menor no período que compreende o café da manhã (A) aumentando a partir do almoço (B e C) e diminuindo no período do sono (D). A excreção urinária de sódio foi variável ($p=0,000$) e compatível com o recordatório alimentar. Através da correção de Bonferroni foi possível observar que a excreção de sódio urinário no período A foi menor do que no período B ($p=0,018$).

A excreção de iodo urinário foi variável durante as 24h ($p=0,000$). Através da correção de Bonferroni foi possível observar que a excreção de iodo urinário no período A foi menor do que em outros períodos do dia ($A \times C$: $p=0,000$; $A \times D$: $p=0,003$).

Conforme os critérios epidemiológicos da OMS (WHO,2001) o grupo teria excreção de IU adequada, considerando a amostra A, e mais do que adequada, considerando as amostras B, C e D. Esses dados são mostrados na Tabela 3.

Não houve diferença entre a média do iodo urinário no período B e a média do iodo urinário em 24 h, em $\mu\text{g/dL}$ ($p= 0,563$). Em todos os outros períodos do dia, as médias da excreção de iodo foram diferentes da média do iodo urinário em 24 h, em $\mu\text{g/dL}$ ($p<0,05$). A análise pelo método de Bland & Altman (1996) está contida na Figura 2.

A correlação entre a excreção de iodo nos diferentes períodos do dia e a excreção de iodo na urina em 24h foi forte, em todos os momentos, sendo A ($r=0,70$; $p<0,001$), B ($r=0,86$; $p<0,001$), C ($r=0,85$; $p<0,001$) e D ($r=0,84$; $p<0,001$), conforme mostrado na Figura 3. A correlação do iodo corrigido pela creatinina urinária nos diferentes períodos com a excreção de iodo na urina em 24h, foi A ($r=0,63$; $p<0,001$), B ($r=0,67$; $p<0,001$), C ($r=0,64$; $p<0,001$) e D ($r=0,67$; $p<0,001$) - dados não mostrados.

A correlação entre a excreção de iodo e sódio na urina em 24 h também foi forte ($r= 0,69$; $p<0,001$), conforme a Figura 4. Quando se corrigiu a excreção de iodo pela creatinina, a correlação com a excreção de sódio na urina em 24 h foi menor ($r=0,37$; $p<0,01$, dados não mostrados).

DISCUSSÃO

Nesse estudo avaliamos a excreção urinária de iodo em diferentes períodos do dia e sua relação com a excreção de iodo na urina em 24 h. O estudo mostrou que a excreção urinária de iodo varia durante o dia sendo menor no período do café da manhã até o jantar do que no período após o jantar até o acordar. Como a excreção urinária de iodo se correlacionou fortemente com a excreção urinária de sódio, a diferença dos hábitos alimentares provavelmente é responsável pela variação da excreção de iodo durante as 24 h.

A avaliação da primeira refeição dos indivíduos participantes, bem como da excreção de sódio, mostrou ingestão menor de sal no café da manhã em nosso estudo. ALS

et al, 2000, Rasmussen *et al*, 1999, e Thompson *et al*, 2001, também encontraram variação da excreção urinária de iodo durante as 24 h. No entanto, nos três estudos, a amostra colhida antes do café, equivalente à amostra D do presente estudo, subestimou a excreção urinária de iodo, quando comparada com a excreção de iodo em 24 h, o que provavelmente se relaciona ao hábito alimentar da população estudada, embora não tenha sido feita a dosagem de sódio urinário nesses estudos.

A ingestão de iodo estimada nos indivíduos estudados foi considerada, de acordo com os critérios da OMS, como mais do que adequada, na maior parte do dia. O valor médio da excreção urinária de iodo em 24 h também foi alto. Este achado vai ao encontro do último inquérito realizado no Brasil em 2000, pelo projeto *Thyromobil*, envolvendo 21 municípios, no qual foi verificado que a excreção urinária de iodo em escolares apresentou-se muito elevada, sendo que 86,5% apresentaram níveis de iodúria acima de 300 µg/L e metade dos escolares tinha valores acima de 500 µg/L (Pretell, 2004).

O estudo dos fatores possivelmente relacionados à excreção de iodo em 24h mostrou que se associa independentemente ao peso corporal e à excreção de sódio em 24 h. A relação entre IUT e Na⁺ T, foi aproximadamente de 1:1, mostrando que a maior parte do iodo ingerido é realmente proveniente do sal iodado. Além disso, a correlação entre IUT e Na⁺ T também foi forte confirmando essa hipótese. Muito provavelmente a associação do peso com a excreção urinária de iodo reflete a quantidade de alimentos ingeridos, contendo sal.

A excreção de iodo corrigida para creatinina parece não ser um bom método para a estimativa da suficiência de iodo, já que diminui a correlação entre IUT e excreção de iodo nos diferentes períodos do dia, bem como a correlação entre IUT e Na⁺T. Knudsen *et al*, 2000, também concluíram que a correção para creatinina não parece ser adequada, visto que pode conduzir a superestimativa, quando a população possui dieta com baixo conteúdo protéico e a subestimativa quando o contrário.

Haddow *et al*, 2007, encontraram uma subestimativa ao utilizar a razão IU/Cr para indivíduos do sexo masculino, grandes e negros, quando comparado com indivíduos do sexo feminino, pequenos e caucasóides, inferindo que, em estudos populacionais, seria mais adequado reportar a excreção de IU não corrigido pela creatininúria urinária.

A excreção de iodo urinário nos diferentes períodos do dia se correlacionou fortemente com a de UI em 24h. No entanto, através da análise de Bland & Altman (1996), pode-se inferir que o período no qual a IU mais se assemelhou à de 24h, foi o B (almoço-janta).

O método de Bland & Altman (1996) foi criado para comparar resultados de estimativas de um mesmo parâmetro através de metodologias diferentes, pois a correlação pode ser alta, mas não expressar adequadamente os resultados. Esse método permitiu uma análise visual da performance da excreção de iodo nas amostras de urina obtidas nos diferentes períodos do dia, estabelecendo um intervalo de confiança de 95%. O gráfico correspondente à amostra B apresentou um menor intervalo de confiança, sendo que a diferença de excreção de iodo entre o período B e a urina de 24h, parece ser a menor, pois há mais pontos próximos à linha da diferença zero, somado ao fato de que parece haver uma distribuição homogênea nos níveis de excreção de iodo, não levando a super ou subestimativa.

Por outro lado, ao observar graficamente as amostras C e D parece haver uma tendência a superestimar o conteúdo de iodo, enquanto a amostra A tende a subestimar essa medida. A superestimativa pode ser prejudicial, quando se quer avaliar uma população com insuficiência de iodo, já a subestimativa pode ser prejudicial ao avaliar uma população com ingestão excessiva de iodo.

Segundo a OMS (WHO, 2001), a medida do iodo numa amostra casual de urina seria adequada para estimar a suficiência de iodo em uma determinada população. Entretanto, os achados do presente estudo apontam para o fato de que a excreção de iodo

ao longo das 24h é variável, parecendo seguir um ritmo diário estritamente relacionado com a dieta. É importante salientar que esses dados só valem para indivíduos que ingerem sal iodado.

No grupo de indivíduos estudados, a excreção urinária de iodo no período do almoço ao jantar parece ser a que melhor reflete a excreção urinária de iodo em 24h e, portanto, a colheita de amostra casual de urina nesse período provavelmente seria a mais indicada, para o estudo da suficiência de iodo, em indivíduos com hábito alimentar semelhante ao descrito nesse grupo.

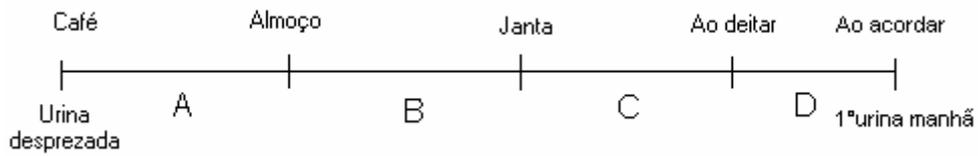


Figura 1: Diagrama de coleta das amostras de urina, perfazendo 24h. A primeira urina da manhã foi desprezada. Amostra A: urina emitida do café-da-manhã até antes do almoço; Amostra B: urina emitida depois do almoço até antes do jantar; Amostra C: urina emitida depois do jantar até o horário de dormir; Amostra D: urina emitida durante a noite até antes do café-da-manhã.

Tabela 1: Características basais dos indivíduos estudados.

Variável	Média± DP
Idade (anos)	30,0 ± 13,6
Sexo feminino/masculino (n)	43/17
Peso (Kg)	66,6 ± 12,5
Altura (m)	1,68 ± 0,1
IU em 24h (µg)	292,1 ± 97,4
Na ⁺ em 24h (mEq)	169,5 ± 64,0

IU: iodo urinário Na⁺: sódio urinário DP: desvio-padrão

Tabela 2: Modelo de regressão linear simples, para estudar a associação entre a excreção urinária de iodo em 24 h (IUT), e o peso corporal (P) e a excreção urinária de sódio em 24 h ($\text{Na}^+ \text{T}$).

Modelo	B	Beta	p
IUT	-7,167		0,882
P	2,114	0,27	0,005
$\text{Na}^+ \text{T}$	0,935	0,614	0,000

Tabela 3: Classificação da suficiência de iodo, segundo os critérios da OMS, 2001, conforme a mediana de excreção de iodo na urina, nos diferentes períodos do dia.

Períodos	Mediana IU ($\mu\text{g/L}$)	Classificação
A: café-da-manhã - almoço	182,7	Adequada
B: almoço – janta	201,0	Mais do que adequada
C: janta – dormir	238,4	Mais do que adequada
D: durante a noite - antes do café-da-manhã	253,1	Mais do que adequada

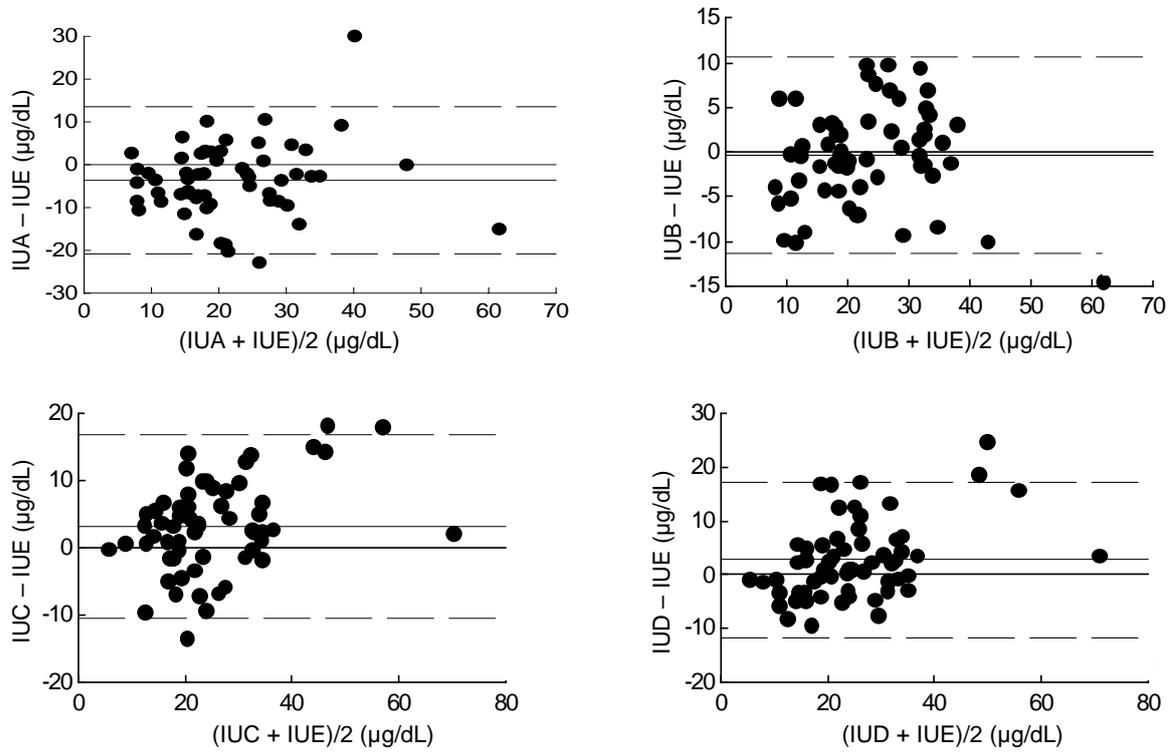


Figura 2: Análise pelo método de Bland & Altman da excreção de iodo na urina (IU) nos diferentes períodos do dia. A: café da manhã-almoço, B: almoço-jantar, C: jantar-hora de dormir e D: hora de dormir-café da manhã e E: 24h.

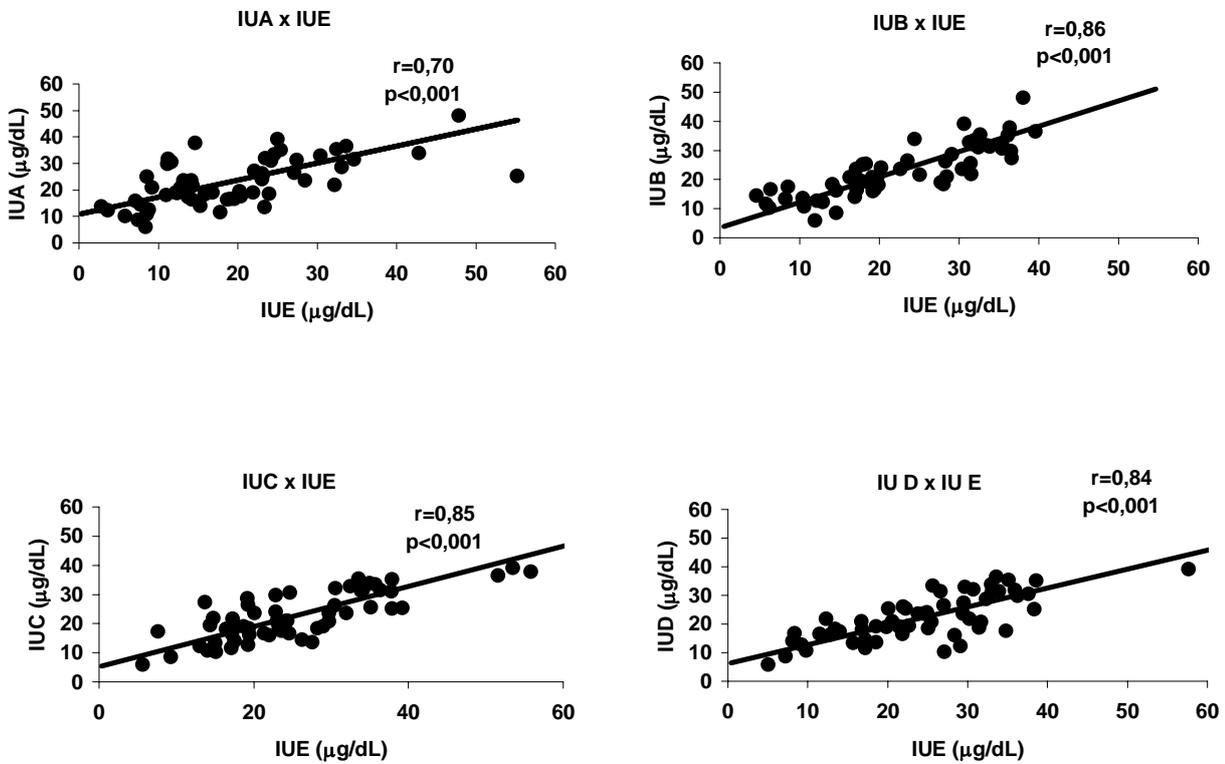


Figura 3: Correlação entre a excreção de iodo (IU) em 24h (E) e a excreção de iodo nos diferentes períodos do dia. A: café da manhã-almoço, B: almoço-jantar, C: jantar-hora de dormir e D: hora de dormir-café da manhã.

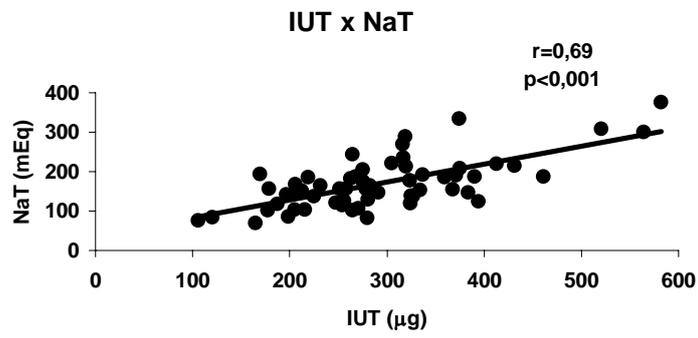


Figura 4: Correlação entre a excreção de iodo (IUT) e sódio (Na^+T), na urina, em 24h.

Referências

ALS C, Helbling A, Peter K, Haldimann M, Zimmerli B and Gerber H (2000): Urinary iodine concentration follows a circadian rhythm: a study with 3023 spot urine samples in adults and children. *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 85(4): 1367-1369.

Bland JM and Altman DG (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 8;1(8476):307-10.

Brussard J.H, Breands HAM, Hulshof KFAM, Kistemaker C and Löwik MRH (1997): Iodine intake and urinary excretion among adults in the Netherlands. *Eur. J. Clin. Nutr.* 51, s59-s62.

Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT (2001): Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid.* 11(5):437-47.

Haddow JE, McClain MR, Palomaki GE, Hollowell JG (2007): Urinary Iodine Measurements, Creatinine Adjustment and Thyroid Deficiency in Adult United States Population. *J Clin Endocrin Metab.* Jan 2; [Epub ahead of print].

Knobel M. & Medeiros-Netto G (2004): Disorders associated to chronic iodine deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004 Feb;48(1):53-61.

Knudsen N, Christiansen E, Brandt- Christiansen M, Nygaard B and Perrild H (2000): Age- and sex- adjusted iodine/creatinine ratio. A new standard in epidemiological surveys? Evaluation of three different estimates of iodine excretion based on casual urine samples and comparison to 24h values. *Eur J Clin Nutr* 54, 361-363.

Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM (1981). Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev.* 2(1):87-102.

Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G (2005): The effects of iodine deficiency on thyroid hormone deiodination. *Thyroid.* Aug;15(8):917-29.

Pino S, Fang SL, Braverman LE (1996): Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. *Clinical Chemistry* 42:2, 239-243.

Pretell EA, Delange F, Hostalek U, Corigliano S, Barreda L, Higa AM, et al (2004). Iodine nutrition improves in Latin America. *Thyroid.* 14(8):590-9

Rasmussen LB, Ovesen L and Christiansen E (1999). Day –to- day and within- day variation in urinary iodine excretion. *Eur J Clin Nutr* 53(5): 401-407.

Sandell EB, Kolthoff IM (1937): Micro determination of iodine by catalytic method. *Mikrochim Acta.* 1:9-25.

Soldin O.P (2002): Controversies in urinary iodine determinations. *Clinical Biochemistry.* (35) 575-579.

Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al (2006): Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med.* 29;354(26):2783-93

Thompson CD, Packer MA, Butler JA, Duffiel AJ, O'Donoghue KL and Whanger PD (2001): Urinary selenium and iodine during pregnancy and lactation. *J Trace Elem Med Biol*; 14(4):210 -7. 2001

Utiger RD (2006): Iodine nutrition – more is better. *N Engl J Med* 354:2819-21.

WHO, UNICEF, ICCIDD (1994): Assessment of the iodine deficiency disorders, and their control through salt iodization. WHO: Geneva, p.1-55.

WHO, UNICEF, ICCDD (1996): Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva.

WHO (2001): Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination a guide for programme managers. Second Edition.

WHO (2004): Vitamin and mineral requirements in human nutrition, second edition. Who and food and agriculture organization of United Nations.

WHO (2004): Global database on iodine deficiency. de Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H, eds. Iodine status worldwide. Department of nutrition for health and development. Geneva.

Wu T, Liu GJ, Li P, Clar C. (2006): Iodised salt for preventing iodine deficiency disorders (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 14 April 2002. Cochrane reviews are regularly checked and updated if necessary.

