

## DETERMINAÇÃO DE BROMO E IODO EM SALIVA DE PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO SOB A ADMINISTRAÇÃO DE HORMÔNIO TIREOIDIANO SINTÉTICO

DIOGO LA ROSA NOVO<sup>1</sup>; JULIA EISENHARDT DE MELLO<sup>2</sup>; ANGÉLICA  
SCHIAVON DOS REIS<sup>3</sup>; ETHEL ANTUNES WILHELM<sup>4</sup>; FERNANDA PITT  
BALBINOT<sup>5</sup>; MÁRCIA FOSTER MESKO<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [diogo.la.rosa@hotmail.com](mailto:diogo.la.rosa@hotmail.com);

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [julia\\_eisenhardt@hotmail.com](mailto:julia_eisenhardt@hotmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [ge\\_schiavon@hotmail.com](mailto:ge_schiavon@hotmail.com)

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – [ethelwilhelm@yahoo.com.br](mailto:ethelwilhelm@yahoo.com.br)

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – [fer.p.balbinot@gmail.com](mailto:fer.p.balbinot@gmail.com)

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas – [marciamesko@yahoo.com.br](mailto:marciamesko@yahoo.com.br)

### 1. INTRODUÇÃO

A análise da saliva humana tem sido amplamente utilizada para avaliar a presença de elementos essenciais e potencialmente tóxicos no organismo (PRABHAKAR et al., 2013; SAVINOV, ANISIMOV & DROBYSHEV, 2016; LAGESA et al., 2017). A saliva reflete as condições fisiológicas do organismo, uma vez que as glândulas salivares têm um alto fluxo sanguíneo. A saliva é composta de água, enzimas específicas e uma variedade de compostos inorgânicos e orgânicos, tornando-se uma amostra biológica interessante para o diagnóstico e prognóstico de diversas doenças (PRABHAKAR et al., 2013; SAVINOV, ANISIMOV & DROBYSHEV, 2016; LAGESA et al., 2017).

Dentre as doenças que podem ser causadas pelo excesso ou deficiência de elementos químicos no organismo, pode-se citar as disfunções da glândula tireoide. Estas doenças são causadas pelo excesso ou pela deficiência de iodo no organismo, conhecidas como hipertireoidismo e hipotireoidismo (WHO, 2007). Paralelamente ao iodo, o bromo é outro elemento que pode influenciar na incidência destas desordens, uma vez que este elemento pode alterar a disponibilidade do iodo para a síntese endógena dos hormônios triiodotironina (T<sub>3</sub>) e tiroxina (T<sub>4</sub>) (LAG et al., 1991). Dentre as disfunções da glândula, o hipotireoidismo apresenta maior recorrência entre os pacientes e maior incidência entre as mulheres (OKOSIEME et al., 2016). O hipotireoidismo é uma doença caracterizada por uma deficiência ou ausência dos hormônios T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, e o seu tratamento é realizado através da reposição com o hormônio tireoideano T<sub>4</sub> na sua forma sintética - levotiroxina sódica - em dosagens distintas de acordo com a necessidade específica de cada paciente (OKOSIEME et al., 2016).

Embora alguns relatos na literatura têm mostrado que as concentrações de bromo e iodo na saliva podem interferir na síntese dos hormônios tireoideanos, a determinação desses elementos em saliva de pacientes com hipotireoidismo ainda não foram reportadas na literatura. Nesse sentido, o trabalho teve como objetivo determinar as concentrações de bromo e iodo em saliva de indivíduos com hipotireoidismo sob a administração de hormônios sintéticos em diferentes dosagens. Para isso, foram analisadas amostras de voluntários que fazem a suplementação com o hormônio sintético e de voluntários que não apresentam distúrbios da glândula tireoide. A determinação de bromo e iodo em saliva foi realizada utilizando um método previamente otimizado (NOVO et al., 2019).

### 2. METODOLOGIA

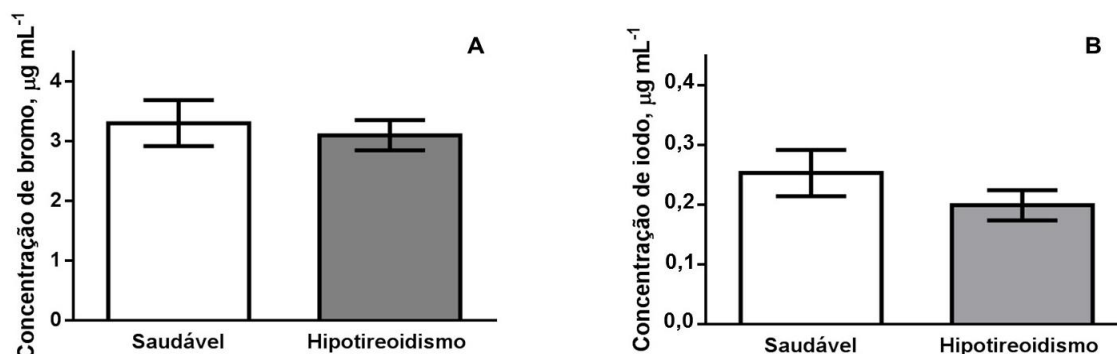
Inicialmente, foram coletadas amostras de salivas de 24 voluntários com disfunção na glândula tireoide sob a administração de levotiroxina sódica em uma

das seguintes dosagens: 25, 38, 50, 100, 112 e 125  $\mu\text{g dose}^{-1}$ . Foram coletadas amostras de 25 indivíduos saudáveis. Todas as amostras foram oriundas de voluntários do sexo feminino entre 15 e 60 anos, tendo em vista que a maior incidência de hipotireoidismo é em pessoas do sexo feminino. As amostras de saliva (cerca de 5 mL) foram coletadas pelos próprios voluntários após jejum de aproximadamente 12 h. Anteriormente a coleta, os indivíduos enxaguaram a cavidade oral com água ultrapura por três vezes. As amostras foram armazenadas em frascos de polipropileno a uma temperatura de  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$  até a realização das análises. Vale mencionar que esse estudo foi previamente aceito pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Federal de Pelotas, sob o número de parecer 2.292.445.

A determinação de bromo e iodo em saliva foi realizada utilizando um método de análise previamente otimizado (NOVO et al., 2019). O método consistiu em pipetar cerca de 2 mL de saliva em frasco de politetrafluoretileno quimicamente modificado (PTFE-TFM®). Posteriormente foi adicionado aos frascos 6 mL de  $\text{NH}_4\text{OH}$  na concentração de 25  $\text{mmol L}^{-1}$ . Os frascos foram fechados, fixados ao rotor e submetido ao seguinte programa de irradiação com micro-ondas: i) 1000 W por 10 min (rampa até 1000 W por 5 min) ii) 0 W por 20 min. A solução resultante foi aferida a 20 mL e analisada por espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS). O método de análise foi realizado em triplicata. Para a realização dos experimentos foi utilizado um forno de micro-ondas Multiwave 3000® (Anton Paar, Áustria) equipado com um rotor com a capacidade para oito frascos. A determinação dos elementos foi realizada em um espectrômetro de massas com plasma indutivamente acoplado NexION 300X (Perkin-Elmer, Ontario, Canada).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

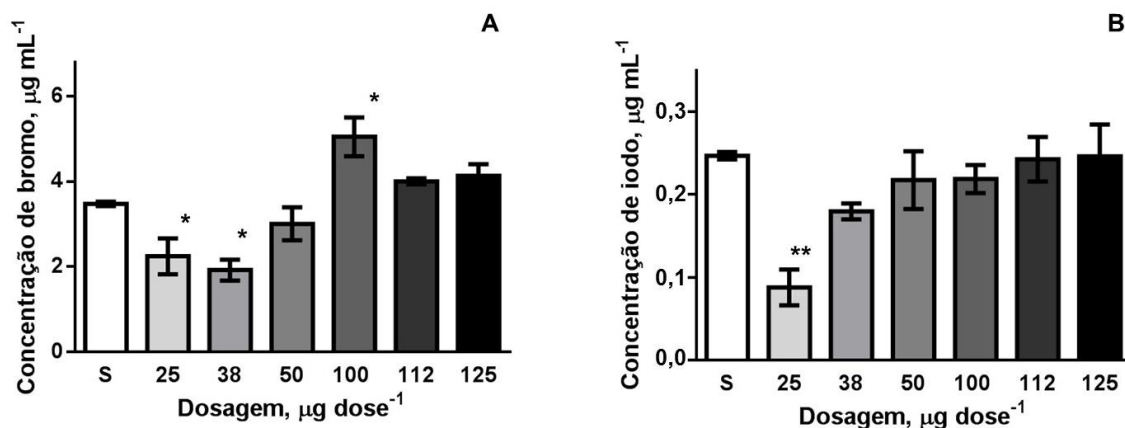
Inicialmente foi realizada a comparação da concentração média de bromo (Figura 1 A) e iodo (Figura 1 B) em amostras de saliva de indivíduos com disfunção na glândula tireoide, sob tratamento com levotiroxina sódica, e de indivíduos considerados saudáveis. Com relação aos resultados, a concentração média de bromo e iodo na saliva dos voluntários pertencentes aos grupos não apresentam diferenças significativas ( $p > 0,05$ ). Nesse sentido, no âmbito desse trabalho, pode-se inferir que indivíduos com hipotireoidismo, tratados adequadamente com o fármaco levotiroxina sódica, não diferiram nas concentrações de bromo e iodo quando comparados com indivíduos saudáveis.



**Figura 1:** Efeito do hipotireoidismo, em pacientes tratados com levotiroxina sódica, nas concentrações de bromo (A) e iodo (B) em saliva. Dados apresentados como médias  $\pm$  erro padrão da média (teste t não-pareado seguido pelo teste de Mann-Whitney).

A fim de elucidar o efeito das diversas dosagens do fármaco levotiroxina sódica nas concentrações de bromo e iodo em saliva foi realizada uma segunda

comparação. Neste contexto, os indivíduos foram separados e avaliados de acordo com as diferentes doses de levotiroxina sódica frente a indivíduos considerados saudáveis. Com relação aos resultados obtidos foi possível observar que as variadas dosagens do fármaco podem alterar as concentrações de bromo (Figura 2 A) e iodo (Figura 2 B) na saliva dos indivíduos com hipotireoidismo.



**Figura 2:** Efeito da administração de levotiroxina sódica em pacientes com hipotireoidismo nas concentrações de bromo (A) e iodo (B) em amostras de saliva. Dados apresentados como médias  $\pm$  erro padrão da média, \* denota  $p < 0,05$  e \*\* denota  $p < 0,01$  quando comparado ao grupo de indivíduos saudáveis (S) (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Newman-Keuls).

Na Figura 2 A é possível observar que as concentrações de bromo nas amostras de saliva dos indivíduos sob a administração das dosagens de 25 ou 38  $\mu\text{g dose}^{-1}$  da levotiroxina sódica foram inferiores quando comparadas com as concentrações do elemento na saliva dos indivíduos saudáveis. Além disso, os indivíduos sob a administração do hormônio na dosagem de 100  $\mu\text{g dose}^{-1}$  apresentaram concentração de bromo superior quando comparada com indivíduos saudáveis. Essa variação pode estar associada a fatores biológicos ou ainda a contaminações do elemento por fontes externas, visto que, a administração das dosagens de 50, 112 e 125  $\mu\text{g dose}^{-1}$  da levotiroxina sódica não apresentaram diferença significativa na concentração de bromo quando comparadas com o grupo de indivíduos saudáveis.

Na Figura 2 B é possível observar que as concentrações de iodo na saliva dos indivíduos sob a administração do hormônio nas dosagens de 38, 50, 100, 112 e 125  $\mu\text{g dose}^{-1}$  não apresentaram diferenças significativas quando comparadas com a concentração dos indivíduos saudáveis. Esses resultados podem indicar que estas doses do fármaco não alteraram a concentração de iodo na saliva. Entretanto, os voluntários que realizaram a administração da levotiroxina sódica na dosagem de 25  $\mu\text{g dose}^{-1}$  apresentaram concentração de iodo na saliva inferior quando comparada com o grupo de indivíduos saudáveis. Este resultado pode estar relacionado com a dosagem inadequada do hormônio ou com fatores biológicos relacionados a dosagem.

Vale mencionar que esses resultados são preliminares e que será dada continuidade ao trabalho afim de melhor elucidar os resultados obtidos. Para isso, inicialmente, a amostragem será ampliada principalmente para os grupos de indivíduos sob a administração do hormônio nas diferentes dosagens. Ainda, será avaliado um grupo de pacientes diagnosticados com hipotireoidismo e que ainda não realizam a administração do hormônio.

#### 4. CONCLUSÕES

Com a realização desse trabalho, foi possível concluir que a determinação de bromo e iodo em saliva pode ser uma ferramenta interessante para auxiliar no diagnóstico e no acompanhamento dos níveis desses elementos no organismo. Com os resultados obtidos até o momento, pode-se concluir que a concentração de bromo e iodo pode variar de acordo com as dosagens do hormônio levotiroxina sódica. Entretanto, os valores apresentados tratam-se de resultados preliminares e o trabalho será continuado. Visto que, através de trabalhos com esse enfoque, doenças crônicas como o hipotireoidismo, que causam redução na qualidade de vida dos pacientes, poderiam ser melhor elucidadas e acompanhadas.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LAG, M.; SOEDERLUND, E.J.; OMICHINSKI, J.G.; BRUNBORG, G.; HOLME, J.A.; DAHL, J.E.; NELSON, S.D.; DYBING, E. Effect of bromine and chlorine positioning in the induction of renal and testicular toxicity by halogenated propanes. **Chem. Res. Toxicol.**, v.4, p. 528-534, 1991.

LAGESA, R.B.; BRIDIA, E.C.; PÉREZB, C.A.; BASTINGA, R.T. Salivary levels of nickel, chromium, iron, and copper in patients treated with metal or esthetic fixed orthodontic appliances: A retrospective cohort study. **J. Trace Elem. Med. Biol.**, v.40, p. 67–71, 2017.

MCCALL, A.S.; CUMMINGS, C.F.; BHAVE, G.; VANACORE, R.; PAGE-MCCAW, A.; HUDSON B.G. Bromine is an essential trace element for assembly of collagen IV scaffolds in tissue development and architecture. **Cell**, v.157, p. 1380-1392, 2014.

NOVO, D.L.R.; MELLO, J.E.; RONDAN, F.S.; HENN, A.S.; MELLO, P.A.; MESKO, M.F. Bromine and iodine determination in human saliva: challenges in the development of an accurate method. **Talanta**, v.191, p. 415-421, 2019.

OKOSIEME, O.; GILBERT, J.; ABRAHAM, P.; BOELAERT, K.; DAYAN, C.; GURNELL, M.; LEESE, G.; MCCABE, C.; PERROS, P.; SMITH, V.; WILLIAMS, G.; VANDERPUMP, M. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. **Clinical Endocrinology**, v. 84, p. 799–808, 2016.

PRABHAKAR, V.; JAYAKRISHNAN, G.; NAIR, S.V.; RANGANATHAN, B. Determination of Trace Metals, Moisture, pH and Assessment of Potential Toxicity of Selected Smokeless Tobacco Products. **Indian. J Pharm. Sci.**, v.75, p. 262–269, 2013.

SAVINOV, S.S.; ANISIMOV, A.A.; DROBYSHEV, A.I. Problems and Optimization of Sampling, Storage, and Sample Preparation in the Determination of the Trace Element Composition of Human Saliva. **J. Anal. Chem.**, v.71, p. 1063–1068, 2016.

WINID, B. Bromine and water quality – selected aspects and future perspectives. **Appl. Geochem.**, v.63, p. 413-435, 2015.

World Health Organization, **Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination - A guide for programme managers**. Geneva: WHO, 2007.

ZIMMERMANN, M.B.; ITO, Y.; HESS, S.Y.; FUJIEDA, K.; MOLINARI, L. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.81, p. 840-844, 2005.