

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

**DIOGO LA ROSA NOVO¹; JULIA EISENHARDT DE MELLO²; ANGÉLICA
SCHIAVON DOS REIS³; ETHEL ANTUNES WILHELM⁴; FERNANDA PITT
BALBINOT⁵; MÁRCIA FOSTER MESKO⁶**

¹Universidade Federal de Pelotas – diogo.la.rosa@hotmail.com;

²Universidade Federal de Pelotas – julia_eisenhardt@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – ge_schiavon@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – fer.p.balbinot@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – 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_3) e tiroxina (T_4) (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_3 e T_4 , e o seu tratamento é realizado através da reposição com o hormônio tireoidiano T_4 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 tireoidianos, 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 enxagaram a cavidade oral com água ultrapura por três vezes. As amostras foram armazenadas em frascos de polipropileno a uma temperatura de -4 °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 NH₄OH na concentração de 25 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.

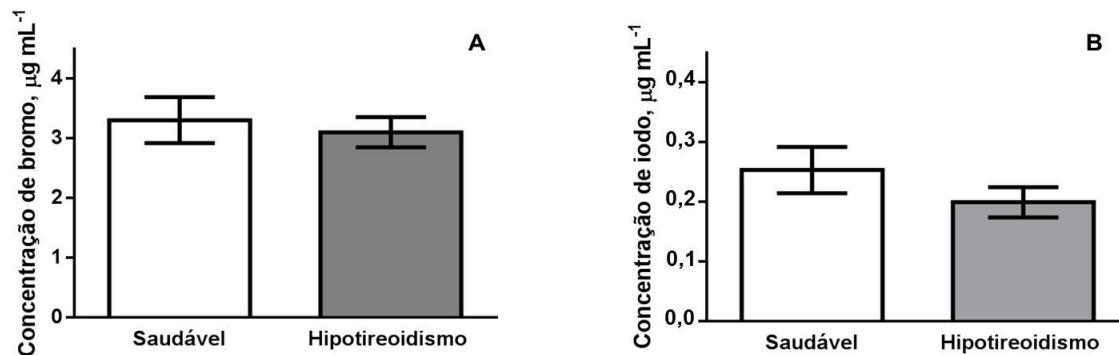


Figura 1: Efeito do hipotireoidismo, em pacientes tratados com levotiroxina sódica, nas concentrações de bromo (A) e iodo (B) em saliva. Dados apresentados como médias \pm erro padrão da média (teste t não-pareado seguido pelo teste de Mann-Whitney).

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.

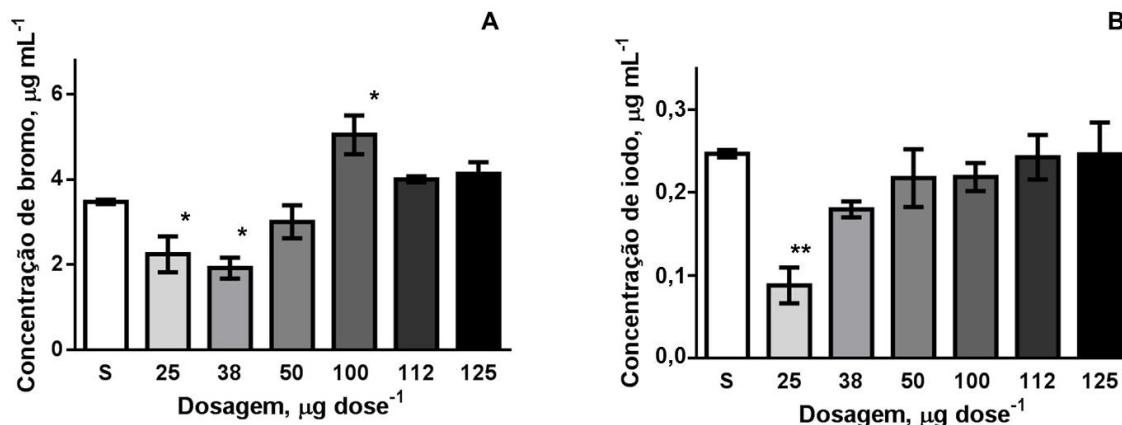


Figura 2: Efeito da administração de levotiroxina sódica em pacientes com hipotireoidismo nas concentrações de bromo (A) e iodo (B) em amostras de saliva. Dados apresentados como médias \pm erro padrão da média, * denota $p < 0,05$ e ** denota $p < 0,01$ quando comparado ao grupo de indivíduos saudáveis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