

21 de Agosto de 2007.

Professor José Guilherme Pires.

Farmacologia da Tireóide

O hipotireoidismo é muito mais freqüente do que o hipertireoidismo. Além disso, acomete mais freqüentemente as mulheres e é causada principalmente pela Tireoidite de Hashimoto. 10% das mulheres acima de 50 anos possuem hipotireoidismo, muitas com a doença na sua forma subclínica.

A principal causa do hipertireoidismo é a Doença de Graves.

Fisiologia

A tireóide produz os hormônios (T3 e T4) e os lança na corrente sanguínea. Possui a captação de iodo do sangue. O iodo em baixas concentrações estimula a tireóide e em baixa inibe. A tireóide está sob controle do TSH hipofisário. Este por sua vez é controlado por um hormônio hipotalâmico, o TRH.

Tanto T3 e T4 fazem o feedback negativo de alça curta (adenohipófise) e alça longa (hipotálamo). Uma série de fatores hipotalâmicos modificam esse eixo: o frio aumenta a liberação hipotalâmica de TRH e o stress pode inibir.

A somatostatina, corticóide e dopamina costumam inibir a liberação de TSH.

Na vida embrionária, T3 e T4 são fundamentais para o desenvolvimento normal, especialmente para o SNC. A carência envolve uma série de graves problemas. Para evitar hipotireoidismo neonatal (cretinismo) é realizado o exame do pezinho no bebê.

Na vida adulta, os hormônios tireoidianos mantêm o metabolismo em geral, envolvendo carboidratos, lipídios e aminoácidos. Daí não é de se estranhar que os efeitos desses hormônios sejam amplos. Tanto o excesso, quanto a carência vão conduzir a quadros clínicos ricos em sinais e sintomas.

Molécula

T3 e T4 são análogos de aminoácidos. São originados da Tirosina.

T4 = Tetraiodotironina (tiroxina).

T3 = Triiodotironina.

T3 reverso é praticamente inativo como hormônio (o Iodo está distante do grupo amina).

Monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT) não são ativos metabolicamente. São importantes porque o acoplamento entre essas moléculas é que gera os hormônios.

No organismo existem uma série de enzimas chamadas de 5'deiodinases que convertem T4 em T3.

80% do T3 sérico é proveniente dessa conversão e não produzido diretamente pela tireóide.

T3 é de 4 a 10 x mais potente que T4 em relação à ligação do receptor. Assim, podemos incluir que o hormônio final que realmente estimula o receptor é o T3. Apesar disso, por questões farmacocinéticas, na reposição hormonal prefere-se o uso do T4. Entretanto, existem pacientes com hipotireoidismo que possuem deficiência de deiodinases e que necessitarão receber T3 diretamente.

O tratamento do hipotireoidismo é progressivo, lento e envolve dias. A explicação encontra-se no receptor do hormônio tireoidiano que é nuclear. Os hormônios que atuam em receptores nucleares caracteristicamente apresentam ação mais lenta do que os que atuam na membrana. Além disso, possuem um número de ações maior.

No plasma T3 e T4 circulam ligados a proteínas de ligação. T4 é convertido em T3 em tecido periférico. T3 dirige-se ao núcleo da célula alvo. O receptor se acopla a fatores de transcrição e uma vez ligado ao T3, uma série de genes serão transcritos (RNAm).

Deiodinases

Enzimas que convertem T4 em T3.

Existem em 3 isoformas.

5'D-I está presente na **tireóide**, fígado e rim.

5'D-II está presente no SNC e no tecido adiposo castanho.

5'D-III inativa T4 em T3 reverso e é encontrado em grande quantidade na placenta, pele e SNC.

Existem outros processos de inativação da tiroxina: desaminação, descarboxilação e conjugação com ácido glicurônico ou sulfatos.

Em termos quantitativos a tireóide produz majoritariamente T4 (75 ug) e menos T3 (5 ug) e T3r (<5ug). Dos 30 ug diários de T3 que circulam, 5 vem da tireóide e 25 da conversão de T4. Assim, se o paciente possui a deficiência rara de deiodinase, o paciente terá hipotireoidismo (não completo porque a tireóide continua fabricando pouco T3 e até o T4, que apesar de possuir pouca afinidade pelo receptor, compensa um pouco).

Secreção dos hormônios

Folículo tireoidiano: células que formam um lúmen.

Da corrente sanguínea, o iodeto é bombeado continuamente, atravessa a célula em direção ao lúmen do folículo. O iodeto é oxidado pela peroxidase. O iodo interage com a tireoglobulina (iodinização) e gera os MIT e DIT que permanecem ligados à tireoglobulina. Vários MIT e DIT podem estar ligados a uma mesma tireoglobulina. A seguir, ocorrem os acoplamentos, ainda ligados à seqüência de aminoácidos da tireoglobulina. Tireoglobulina é endocitada e a atividade proteolítica de lisossomas cliva essa ligação de modo que produza o T3 e T4 que são lançados na corrente sanguínea. O iodeto que sobra volta como metabólico, assim como MIT e DIT que, sofrendo ação da deiodinase, originam iodetos.

Numa necessidade urgente, pode haver um aumento da taxa de endocitose e os lisossomas clivam essas ligações produzindo os hormônios. Isso funciona como uma reserva.

O hipotireoidismo pode ter várias causas: deficiência da peroxidase, do processo de acoplamento e das deiodinases. Estes fenômenos explicam os casos mais raros de hipotireoidismo.

Usualmente, no hipotireoidismo o TSH está elevado.

É importante dosar o hormônio livre, além do hormônio total.

Alguns medicamentos interferem na função tireoidiana e devem ser pesquisado na anamnese.

A amiodarona é um antiarrítmico que possui iodo na sua molécula e pode causar hipo e hipertireoidismo.

O lítio também pode causar hipotireoidismo.

Colestipo, coletiramina, antiácidos (hidróxido de alumínio) e preparações a base de cálcio são substâncias que interferem na absorção intestinal de T4, durante o tratamento do hipotireoidismo.

O corticóide sistêmico, pode eventualmente, inibir o eixo hipotálamo-hipófise.

As rifampicinas (drogas padrão no TTM da tuberculose e hanseníase) são grandes indutores do metabolismo hepático (citocromo P450) e podem modificar o metabolismo do T4.

Sintomatologia do paciente com hipertireoidismo e hipotireoidismo

Hiper: pele úmida, quente, cabelos finos e quebradiços, exoftalmia, alterações cardiovasculares (taquicardia, predisposição a arritmias cardíacas), o peristaltismo é maior, indivíduo nervoso, labilidade emocional e taxa metabólica basal aumentada.

Hipo: pele fria, pálida, unhas secas, edema periorbital, língua larga na boca, frequência mais baixa, eletro de baixa voltagem, pode fazer efusão pericárdica, apetite diminuído, letargia, lentificação de processos mentais, mulheres com alterações menstruais, redução da libido, impotência, oligoespermia, decréscimo generalizado do metabolismo basal.

Hormônios tireoidianos – Preparações farmacêuticas e posologia

Levotiroxina (l-T4)

É a droga mais indicada para o TTM do hipotireoidismo.

Especialidades farmacêuticas e apresentações:

Synthroid – compr. 25 – 50 – 75 – 88 – 100 – 112 – 150 – 175 – 200 ug.

Similares: Euthyrox, Puran T-4, Tetroid.

Posologia: iniciar com dose baixa (25 ug) e ir aumentando gradativamente, até atingir a dose de manutenção (geralmente aproximadamente 1 ug/kg VO).

Obs: o controle da dose de T-4 é feito acompanhando-se os níveis de TSH.

Liotironina (l-T3)

Não possui vantagens sobre o T-4 no tratamento da maioria das formas de hipotireoidismo. Algumas vezes é usada em associação ao T-4.

Nome comercial: Cynomel ®.

Tiratricol (Triac)

Embora exiba efeitos semelhantes a T-4 (inclusive os efeitos adversos), não é recomendado para o Tratamento do hipotireoidismo.

A indicação do fabricante é como "lipolítico". Há relatos de uso abusivo.

Efeitos adversos

São geralmente efeitos típicos de sobredosagem do hormônio tireoideano (mimetizam hipertireoidismo), e incluem:

Taquicardia, palpitações, arritmias, irritabilidade, insônia, tremores, cefaléia, diarreia, anorexia, perda de peso.

Farmacoterapia do hipertireoidismo

1) Propranolol: o distingue dos demais beta-bloqueadores por ser muito lipossolúvel e cruzar a barreira hematoencefálica. Assim exibe uma atividade ansiolítica própria e combate o tremor. Além disso, combate os sinais cardiovasculares clássicos como taquicardia e arritmias. Isso evita que nos casos mais brandos, faça-se a inibição da tireóide desnecessariamente. Tratam 1/3 dos casos.

2) Tio-ureílenos: metimazol, propiltiouracil. Inibem a glândula ao inibir a peroxidase, iodação e o acoplamento. São drogas anti-tireoidianas.

3) Contrastes iodados: ácidos iopanóico, ipodato de sódio.

4) Iodo radioativo (I-131): acumula-se na glândula e quando o processo de hipertireoidismo é captante de iodo, ele causa apoptose do tecido.

3 e 4 fariam uma sobrecarga de iodo que inibiria a tireóide e são menos utilizados. Trata-se de uma indicação off-label (fora da bula).

Mecanismos gerais de ação dos antitireoidianos**1) Antagonismo funcional dos efeitos periféricos de T3/T4.**

Propranolol.

2) Destruição do tecido tireoideano.

Iodo radioativo.

3) Inibição da bomba de iodo

Percloratos (ClO₄-), tiocianatos (SNC-).

4) Inibição da iodação da tireoglobulina.

Tio-ureílenos, tiocianatos.

5) Inibição do acoplamento das iodo-tirosinas.

Tio-ureílenos.

6) Inibição da liberação do hormônio, após proteólise intracelular.

Contrastes iodados, perclorato, iodo, lítio.

7) Inibição da conversão periférica de T4 em T3.

Contrastes iodados, propiltiouracil (ao contrário do metimazol que não inibe a deiodinase).

Tioureílenos (tiamizadas)

Metimazol (Tapazol); Propiltiouracil (Propiltiouracil); Carbimazol (não há no Brasil).

Prefixo tio é pela existência do átomo de enxofre.

Esses fármacos são razoavelmente seguros.

Efeitos adversos:

Reações de hipersensibilidade (raras);

Granulocitopenia (infrequente): no início realiza-se hemogramas periódicos.