

PRINCIPAIS DROGAS QUE RESULTAM EM DOENÇAS DA TIREOIDE

CALLEGARO, Leticia Frizzo¹
VIANA, Renata Oliveira²

RESUMO:

Os hormônios da tireoide controlam o funcionamento de praticamente todos os órgãos alterando, assim, a taxa do metabolismo celular e a produção de energia. Fisiologicamente, a função tireoidiana está sob controle direto da hipófise pelo hormônio tireotrofina (TSH) que, por sua vez, controlado pelo hormônio liberador da tireotrofina (TRH) produzido no hipotálamo. Uma variedade de medicamentos é responsável por alterações funcionais tireoidianas ou nas dosagens hormonais. A utilização de alguns fármacos em terapias prolongadas é, muitas vezes, responsável por disfunções tireoidianas, como hipertireoidismo e hipotireoidismo. Estas alterações podem ocorrer em diversas etapas do metabolismo, desde a síntese e secreção do TSH, até o transporte e excreção, ou até mesmo influenciando em mais de uma etapa. Muitas das vezes, são doses dependentes, ou mesmo podendo apenas influenciar diretamente no diagnóstico laboratorial, sem, no entanto, levar à disfunção, dificultando desta forma um diagnóstico clínico adequado e preciso. O conhecimento destas interferências é importante para diferenciar alterações fisiológicas de patologias próprias da função tireoidiana.

PALAVRAS-CHAVE: Tireoide. Medicamentos. Alterações tireoidianas.

MAJOR DRUG RESULTING IN THYROID DISEASES.

ABSTRACT:

The thyroid hormones control the operation of practically all the organs changing, this way, the rate of cellular metabolism and energy production. Physiologically, the thyroid function is under the direct control of the pituitary hormone thyrotropin (PHT) which, in its turn, is controlled by thyrotropin-releasing hormone (TRH) produced in the hypothalamus. A variety of medicines is responsible for the functional changes in the thyroid or in the hormonal dosage. The use of certain drugs on prolonged therapy is often responsible for thyroid dysfunctions, such as hyperthyroidism and hypothyroidism. These changes can occur at several stages of the metabolism, since the synthesis and secretion of PHT, until the excretion transport, or even influencing in more than one step. Often, the cocktails are dependant, or it may directly influence only laboratory diagnosis, without, however, lead to dysfunction, thereby hindering a proper and accurate clinical diagnosis. The knowledge of these interferences is important to differentiate physiological pathology changes in thyroid function.

KEYWORDS: Thyroid. Medicines. Thyroid disorders.

1. INTRODUÇÃO

A função da glândula tireoide é capturar o iodo encontrado em muitos alimentos, acoplá-lo à proteína tireoglobulina e convertê-lo em hormônios da tireoide: tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). As células da tireoide são as únicas células do corpo que absorvem o iodo. Estas células combinam iodo e aminoácido tirosina para produzir T3 e T4, os quais serão liberados na corrente sanguínea e transportados para o organismo onde controlarão o metabolismo (conversão de oxigênio e calor em energia).

A glândula tireoide está sob o controle direto do hormônio tireoestimulante (TSH) produzido na glândula pituitária. Quando o nível de hormônios tireoidianos (T3 e T4) encontra-se baixo, há um aumento da produção e liberação do hormônio TSH para estimular a fabricar e secretar T3 e T4 aumentando assim, os seus níveis sanguíneos.

O sistema de controle sensível e muito bem regulado através do *feedback*, auto-regulação da glândula tireoide, e os grandes *pools* de armazenamento e intratireoidal extratireoideia de hormônio da tireoide servem para fornecer um fluxo constante de hormônio da tireoide para os tecidos periféricos em face de perturbações impostas pelo ambiente externo, produtos químicos e drogas, e uma variedade de processos de doenças (SARNE, 2010).

A glândula pituitária em si é regulada pela tireoide e pelo hipotálamo que produz o hormônio liberador do TSH (TRH) que informa à glândula pituitária para liberar o TSH (NORMAN, 2010).

Em seres humanos saudáveis, com uma adequada ingestão de iodo, a glândula tireoide produz predominantemente o T4 e uma pequena quantidade de T3 bioativo. Cerca de 80% do T3 é produzido por desidinação anel exterior de T4 nos tecidos periféricos. No entanto, existe uma boa concordância de que cerca de 1/3 de T4 diário, produzido em seres humanos normais (~ 130 nmol), é convertido em T3, o que corresponde à cerca de 40 nmol e, assim, de 80% da produção total diária estimada de T3 é de 50 nmol (SARNE, 2010).

Os fatores mais importantes de controle são a disponibilidade de iodo e TSH. Uma quantidade insuficiente de iodo leva à produção inadequada dos hormônios tireoidianos, aumento da secreção do TSH e bócio, na tentativa de

¹ Técnica de análises clínicas. Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Paranaense (UNIPAR). Discente do curso de Pós-graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Assis Gurgacz (FAG). E-mail: leti_frizzo@hotmail.com

² Bioquímica e farmacêutica. Graduada em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Federal Do Pará (UEPA). Discente do curso de Pós-graduação em Análises clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Assis Gurgacz (FAG). E-mail: renataoliviana@hotmail.com.

compensar a deficiência. Iodeto de excesso inibe a síntese hormonal da tireoide, isto é denominado de efeito de Wolff-Chaikoff.

O iodo ingerido é absorvido através do intestino delgado e transportado no plasma para a tireoide, onde é concentrado, oxidado e, em seguida, incorporado à tiroglobulina (Tg) para formar a monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT) e, posteriormente, a dimerização destes resultará em T3 e T4 (MIOT et al., 2010).

2. INTERFERENTES NO METABOLISMO DO HORMÔNIO

A tireoide é sujeita a um grande número de perturbações exógenas e endógenas. O mesmo agente pode produzir alterações em vários aspectos da função hormonal da tireoide. Por esta razão, é difícil precisamente classificar todas as influências externas e internas de acordo com o seu modo de ação.

Iodo: Dentre os muitos minerais que podem afetar a função da tireoide, o iodo é o mais importante. É um substrato essencial para a síntese hormonal da tireoide e também interage com a função da mesma, em vários níveis.

A administração crônica ou repetida de moderada a grandes doses de iodo provoca uma diminuição no transporte de iodeto resultando numa diminuição na sua concentração intratireoidal. Este efeito é conhecido como fenômeno de Wolff-Chaikoff ou fuga.

Os mecanismos de autorregulação da tireoide têm o objetivo de acomodar grandes variações rápidas no fornecimento de iodo. O iodo pode ser capaz de induzir a apoptose em células da tireoide. Em circunstâncias diferentes, o iodeto pode intensificar a hiperplasia e produzir um bócio. O excesso de iodo pode ser responsável pelo desenvolvimento de bócio, hipotireoidismo e tireotoxicose.

Embora o mecanismo exato de indução de tireotoxicose permaneça obscuro, pode estar relacionada com a estimulação da síntese aumentada do hormônio da tireoide em áreas da glândula com atividade nodular autônoma. A ingestão de iodeto em excesso por uma mulher grávida pode causar um bócio iodeto no feto e, se a glândula é suficientemente grande, pode resultar em asfixia durante o período pós-natal (SARNE, 2010).

Em pessoas normais, o efeito inibitório de grandes doses de iodo na liberação do hormônio da tireoide produz uma diminuição transitória na concentração sérica de T4 e T3. Isso faz com que, por sua vez, haja um aumento compensatório no soro TSH, que estimula a secreção do hormônio e, assim, neutraliza o efeito do iodo.

A primeira consequência funcional da deficiência de iodo é um aumento na absorção de iodeto pela tireoide mediada através de uma proteína transmembranar transportadora de iodo e sódio. Há uma clara relação inversa entre a oferta de iodo e sua captação tireoidiana. O aumento de captação pode resultar de um aumento nos níveis séricos de TSH. No entanto, TSH em bócio endêmico geralmente é encontrado apenas em condições de extrema deficiência de iodo. Em condições de deficiência de iodo moderada, TSH elevado é normalmente encontrado em apenas uma pequena fração de indivíduos (EASTMAN; ZIMMERMANN, 2009).

Amiodarona: A disfunção da tireoide, induzida pela amiodarona, ocorre em 15-20% dos pacientes tratados com esta droga. O hipotireoidismo, induzido pela amiodarona (HAI), não levanta problemas relevantes, é facilmente controlado por L-tiroxina de substituição, e não necessita de retirada da amiodarona. Na maioria das vezes, AIH se desenvolve em pacientes com tireoidite crônica autoimune. A tireotoxicose induzida por amiodarona (AIT) é mais frequente devido à tireoidite destrutiva, provocando descarga de hormônios da tireoide danificada. Menos frequente, a AIT é uma forma de hipertireoidismo causada pela carga de iodo em uma glândula doente (bócio nodular, doença de Graves) (BOGAZZI et al.;2012).

A Amiodarona pode reduzir a entrada de hormônio da tireoide, reduzir também a ligação dos hormônios da tireoide com o receptor e antagonizar os efeitos do hormônio da tireoide. A droga é utilizada como um agente antianginoso e antiarrítmico e da bradicardia que quase invariavelmente ocorre quando a droga é utilizada em doses elevadas, podendo sugerir a presença de hipotireoidismo. Os principais efeitos da amiodarona sobre a função da tireoide resultam da sua semelhança estrutural com a do hormônio da tireoide.

Em contraste às alterações típicas da função da tireoide, a ocorrência mais rara de hipotireoidismo ou tireotoxicose é produto do excesso de iodo libertado pelo fármaco.

A medição de soro TSH continua a ser o teste mais útil no diagnóstico diferencial do hipotireoidismo ou tireotoxicose em pacientes tratados com amiodarona, mas a elevação do TSH leve, visto em eutireoideos, pode tornar mais difícil o diagnóstico do hipotireoidismo (SARNE, 2010).

Lítio: A eficácia do lítio no tratamento da mania foi descoberta em 1949, tornando-o o primeiro medicamento desenvolvido especificamente para tratar o transtorno bipolar. O lítio continua a ser um pilar do tratamento para o transtorno bipolar, especialmente para mania aguda e tratamento de manutenção (JANICAK, 2012).

O lítio pode causar bócio e hipotireoidismo e sua utilização tem sido associada à autoimunidade da tireoide e ao hipertireoidismo. Devido à alta incidência de disfunção da tireoide, que ocorre durante o tratamento com lítio, os pacientes devem ter um exame físico cuidadoso da tireoide, determinação de TSH e título de anticorpos antitireoidianos peroxidase antes do tratamento com lítio ser iniciado. Pacientes com função tireoidiana normal, inicialmente, devem ser reavaliados a cada 6 a 12 meses por vários anos, e a disfunção da tireoide deve ser tratada. O desenvolvimento de

disfunção tireoidiana geralmente não requer descontinuação do lítio. Se a função da tireoide é anormal na avaliação inicial, o lítio pode ser utilizado se necessário, mas a disfunção da tireoide deve ser tratada.

O bócio é a alteração mais comum da tiroide em pacientes tratados de lítio, ocorrendo em cerca de 40 a 50%. A inibição da secreção do hormônio da tireoide, que ocorre durante o uso de lítio em tratamento, diminui as concentrações séricas de T4 e T3, um aumento compensatório na secreção pituitária de TSH (TSH) e, em um novo estado estacionário, a secreção de uma quantidade normal de hormônio da tireoide por uma glândula tireoide aumentada.

O aumento da tiroide também pode ocorrer como resultado de alterações induzidas de lítio na função de fator de crescimento semelhante à insulina, tirosina-quinase e/ou Wnt/beta-catenina. Nos pacientes afetados, a tiroide é ampliada para cerca de duas vezes o tamanho normal, o bócio geralmente é difuso, embora bócio nodular também tenha sido relatado. Os bócios geralmente ocorrem nos primeiros dois anos de tratamento (SURKS, 2010).

O mecanismo pelo qual o lítio pode causar hipotireoidismo é complexo. O lítio induz uma diminuição na produção de T4 a partir da glândula tireoide, bem como a interferência com o de iodação de T4 para T3. Também pode provocar uma estimulação exagerada da tiroide ao TSH. Se um paciente tem anticorpos antitireoidianos, é concebível que a exposição ao lítio possa servir para revelar uma doença autoimune subjacente da tiroide.

O hipotireoidismo é geralmente reversível após a interrupção do lítio e o desenvolvimento de hipotireoidismo não é uma contraindicação ao lítio (GOLDBERG, 2008).

Salicilatos: O ácido acetilsalicílico foi identificado como a medicação mais comumente administrada que pode causar alterações significativas nos parâmetros medidos da função da tiroide, por competir com os hormônios tireoidianos na ligação com as proteínas transportadoras, diminuindo a secreção do TSH e deslocando T3 e T4 dos sítios de ligação com as proteínas, ocasionando em aumento de T3 e T4 livres. A taxa de elevação de T4 é acelerada, mas as taxas de degradação permanecem normais. Os níveis aumentados de hormônios tireoidianos podem alterar a resposta do TSH ao TRH e ter um efeito hipermetabólico. O ácido acetilsalicílico imita algumas ações do hormônio da tiroide, mas não revertem manifestações clássicas do hipotireoidismo (SARNE, 2010).

Agentes dopaminérgicos: A Dopamina exerce um efeito supressor sobre a secreção de TSH e pode ser considerada como antagonista da ação estimuladora de TRH na pituitária. Muitas das informações sobre o papel da dopamina no controle da secreção de TSH em humanos foram derivadas a partir de observações feitas durante a administração de agentes com a atividade agonista e antagonista da dopamina.

O precursor da dopamina, utilizado no tratamento da doença de Parkinson e, como um agente de teste para o diagnóstico de doenças da pituitária, também suprime o nível sérico TSH em indivíduos eutireoideos, bem como, em pacientes com hipotireoidismo primário (SARNE, 2010).

Doença psiquiátrica pode ser associada com qualquer TSH elevado ou suprimido, mas os valores anormais habitualmente não são associados com a disfunção sintomática da tiroide. (MARIOTTI, 2011).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mecanismo de ação de muitos medicamentos altera as funções fisiológicas tireoidianas e que resultam, por vezes, efeitos inesperados. Essas alterações apresentam dados indicativos de anormalidade desse órgão que podem ser clinicamente significativas ou não.

Assim, tratando-se do diagnóstico de tiroide, conclui-se que vários medicamentos utilizados no tratamento das mais diversas doenças podem levar à disfunção tireoidea. Estas disfunções podem ser observadas apenas em exames laboratoriais, como a indução autoimune e alterações subclínicas, até o desencadeamento de tiroxicose ou hipotireoidismo, na maioria das vezes relacionadas ao tempo de administração e à dose do fármaco em questão.

Resumindo, a influência de drogas de uso frequente na prática clínica como a *amiodarona* que bloqueia a conversão periférica de T3 para T3 nos tecidos periféricos; o *carbonato de lítio* que possui efeitos inibitórios da função tireoidiana, pois tem influência sobre o eixo hipotálamo-hipofise-tireóide; os *salicilatos*, droga muito frequente utilizada capaz de alterar os parâmetros de função tiroidiana, diminuem a ligação dos hormônios tireoidianos com a TBG e a *dopamina* inibe diretamente a secreção de TSH, podendo assim normalizar os elevados níveis de TSH de pacientes hipotireoideos, suprimir os níveis de TSH de pacientes eutireoideos e bloquear a resposta do TSH ao TRH.

Portanto, deve-se manter sempre alerta a possibilidade de detecção de anormalidades da função tiroidea em pacientes que fazem uso desses medicamentos, assim como, deve-se sempre levar em consideração sua presença no diagnóstico das doenças primárias da tiroide.

REFERÊNCIAS

BOGAZZI, F., TOMISTI L., BARTALENA. AGHINI-LOMBARDI, F., MARTINO, E. **Amiodarone and the thyroid**. Data de publicação: 19/03/2012, in < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>> acesso em: abril. 2012.

EASTMAN, C.J., ZIMMERMANN, M. **The Iodine Deficiency Disorders**. Data de publicação: 01/09/2009, in < <http://www.thyroidmanager.org/>> acesso em: Fev.2012.

GOLDBERG, J.F. **Management of Hypothyroidism in Patients on Lithium Prophylaxis for Bipolar Disorder**. Data de publicação: 31/10/2008, in < <http://www.medscape.com>> acesso em: jan.2012.

JANICAK, P. **Bipolar disorder in adults: Using lithium**. Data de publicação: 09/01/2012, in < <http://www.uptodate.com>> acesso em: mar.2012.

MARIOTTI, S. **Physiology of the Hypothalamic-Pituitary Thyroidal System**. Data de publicação: 01/06/2011, in < <http://www.thyroidmanager.org/>> acesso em: Fev.2012.

MIOT, M., DUPUY, C., DUMON, J., ROUSSET, B. **Thyroid Hormone Synthesis and Secretion**. Data de publicação: 01/07/2010, in < <http://www.thyroidmanager.org/>> acesso em: Fev.2012.

NORMAN, J. **Thyroid Gland Function**. Data de publicação : 13/10/2010, in <http://_www.endocrineweb.com> acesso em mar.2012.

SARNE, D. **Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function**. Data de publicação: 21/12/2010, in <<http://www.thyroidmanager.org/>> acesso em: Fev.2012.

SURKS, M. **Lithium and the thyroid**. Data de publicação: 06/10/2010, in < <http://www.uptodate.com>> acesso em : jan.2012.