

Fármacos de amplo uso na prática clínica que interagem com os hormônios tireoidianos

Widely used drugs in clinical practice that interact with thyroid hormones

Caroline Walger da Fonseca¹, Flora Eli Melek¹

Recebido do Departamento de Clínica Médica do Hospital Angelina Caron, Campina Grande do Sul, Curitiba, PR, Brasil.

RESUMO

Vários fármacos de amplo uso na prática clínica interagem com os hormônios tireoidianos, alterando a função da tireoide. Boa parte dos pacientes submetidos à avaliação da tireoide faz uso de diversos fármacos, sendo importante saber quais são as interações. O objetivo deste estudo foi rever, na literatura, os principais medicamentos amplamente utilizados na prática clínica que interagem com os hormônios tireoidianos. A produção desses hormônios ocorre por meio de diversos mecanismos, que podem interagir com várias drogas, resultando em disfunção tireoidiana. Alguns fármacos podem causar tanto tireotoxicose, como hipotireoidismo; é o caso do iodo, da amiodarona e da interleucina-2. A radiação ionizante pode produzir tireoidite aguda, crônica e câncer de tireoide. O carbonato de lítio inibe a secreção dos hormônios tireoidianos, estimulando o hormônio tireoestimulante e levando à formação de bócio. A quimioterapia citotóxica pode causar alterações no hipotálamo, na hipófise e na tireoide. Os glicocorticoides apresentam efeitos variáveis e múltiplos. Alguns fármacos afetam as proteínas transportadoras de hormônios tireoidianos, como os salicilatos, a heparina e o estrogênio. Anticonvulsivantes atuam sobre os hormônios tireoidianos, interferindo na ligação com proteínas transportadoras e acelerando o metabolismo hepático. A dopamina inibe diretamente a secreção do TSH. O propranolol tem efeito discreto, relacionado a doses >160mg/dia. O conhecimento sobre as interações permite identificar uma droga como causa de disfunção da tireoide, a execução de testes de triagem em indivíduos expostos a elas e evitar seu uso em pacientes com risco de desenvolver doenças da tireoide.

Descritores: Glândula tireoide/efeitos de drogas; Hormônios tireoides/sangue; Amiodarona/efeitos adversos; Iodo/efeitos adversos; Interações de medicamentos; Tireotoxicose/induzido quimicamente;

Hipotireoidismo/induzido quimicamente; Doenças das glândulas tireoides/prevenção & controle

ABSTRACT

Many drugs of wide use in clinical practice interact with thyroid hormones, changing thyroid function. Much of the patients that have their thyroid studied make use of multiple medications, being important to know which the interactions are. The aim of this study was to review in the literature the main drugs widely used in clinical practice that interacts with thyroid hormones. The production of these hormones occurs through several mechanisms which may interact with various drugs, causing thyroid dysfunction. Some medicines can cause both thyrotoxicosis and hypothyroidism, such as iodine, amiodarone and interleukin-2. Ionizing radiation may produce acute thyroiditis, chronic thyroiditis and thyroid cancer. Lithium carbonate inhibits the secretion of thyroid hormones, stimulating TSH, leading to the formation of goiter. Cytotoxic chemotherapy can cause changes in the hypothalamus, pituitary and thyroid. Glucocorticoids have multiple and variables effects. Some drugs affect thyroid hormones transporter proteins, such as salicylates, heparin and estrogen. Anticonvulsants have effect on thyroid hormones, interfering with protein binding carriers and accelerating hepatic metabolism. Dopamine inhibits directly the secretion of TSH. Propranolol has slight effect, related to doses >160mg/day. The knowledge about the interactions allows to identify a drug as a cause of thyroid dysfunction, the execution of screening tests in individuals exposed to them and avoid its use in patients with risk of developing thyroid disease.

Keywords: Thyroid gland/drug effects; Thyroid hormones/blood; Amiodarone/adverse effects; Iodine/adverse effects; Drug interactions; Thyrotoxicosis/chemically induced; Hypothyroidism/chemically induced; Thyroid diseases/prevention & control

1. Hospital Angelina Caron, Campina Grande do Sul, Curitiba, PR, Brasil.

Data de submissão: 1/10/2013 – Data de aceite: 5/2/2014

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Caroline Walger da Fonseca

Rua Deputado Heitor Alencar Furtado, 2.381/601

CEP: 81200-110 – Curitiba, PR, Brasil

Tel.: (41) 3373-1729 e (41) 9648-8155 – E-mail: carolzinhawf@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

A tireoide apresenta como função a síntese dos hormônios tireoidianos (HT), tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), a partir do iodo. Diversos mecanismos estão envolvidos na síntese de tais hormônios. Ocorre atuação de enzimas, proteínas transportadoras, além de influência do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.^(1,2)

Vários fármacos de amplo uso na prática clínica interagem com os mecanismos de produção dos HT, alterando a função tireoidiana. Podem afetar o metabolismo extratiroideo do HT

(glicocorticoides, amiodarona, propranolol, agentes iodados e anticonvulsivantes); inibir a síntese e secreção do HT (iodo, lítio e amiodarona); afetar proteínas transportadoras de HT (salicilatos, heparina, androgênios, glicocorticoides e estrogênio); modificar a função imunológica (interleucina-2 – IL-2 – e interferon-alfa – IFN- α); e modificar a ação hormonal (amiodarona e fenitoína).⁽³⁾ Outros medicamentos alteram a função tireoidiana por mecanismos ainda não bem esclarecidos.⁽⁴⁾

A interferência dos fármacos citados na dosagem dos HT pode ser um fator de confusão na interpretação do exame laboratorial em pacientes sem doença tireoidiana subjacente. Podem causar apenas um efeito laboratorial, com alterações subclínicas do perfil hormonal, entretanto também podem desencadear tireoidopatia evidente, como hipotireoidismo e tireotoxicose. Dessa forma, a detecção da interação de fármacos com os HT é importante, bem como, considerar o uso delas no diagnóstico diferencial de doenças primárias da tireoide.

Como boa parte dos pacientes que são submetidos à avaliação da tireoide fazem uso de diversos fármacos, torna-se importante saber quais são as interações, a gravidade das repercussões e como proceder frente a elas.⁽⁵⁾

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre os principais medicamentos amplamente utilizados na prática clínica que interagem com os HT, além de descrever os mecanismos de interação, relatar as implicações clínicas e as possíveis condutas em relação a elas.

iodo

O iodo é essencial para a síntese dos HT. A ingestão diária recomendada para o adulto é de 150 μ g.^(6,7) Diversos conservantes de alimentos e medicações contêm grande quantidade de iodo. Também é encontrado em contrastes utilizados em estudos radiográficos e em preparados para lavagem peritoneal e articular.

Hipertireoidismo induzido pelo iodo

Em um pequeno percentual de indivíduos (1,7 a 7%), a administração de iodo suplementar naqueles com deficiência de iodo (bócio endêmico) pode levar ao hipertireoidismo induzido pelo iodo.⁽⁵⁾ Tal efeito é denominado fenômeno de Jod-Basedow e só ocorre em glândulas com função independente da estimulação pelo TSH. Essa autonomia tireoidiana, antes mascarada, se torna evidente quando a repleção de iodo permite ao tecido autônomo sintetizar e liberar grandes quantidades de HT. Geralmente evolui de forma leve e autolimitada.⁽⁷⁾

Em áreas iodo-suficientes, a incidência de hipertireoidismo induzido pelo iodo é baixa (3,1%). Os indivíduos suscetíveis também têm autonomia tireoidiana latente, principalmente na forma de bócio multinodular com anticorpos TRAB e tireoperoxidase (TPO) negativos, que se tornam clinicamente evidentes quando expostos a altas doses de iodo.⁽⁷⁾

Em pacientes com doença de Graves latente, a administração de quantidade elevada de iodo pode resultar em tireotoxicose e até em crise tireotóxica.^(7,8)

No hipertireoidismo induzido pelo iodo, ocorre elevação dos níveis séricos de T4 total e livre, supressão do TSH e o T3 pode

estar dentro dos limites da normalidade ou elevado. A exposição à grande quantidade de iodo é confirmada pela demonstração de baixa captação de iodo de 24 horas na cintilografia, associada ao aumento da excreção urinária do mesmo.⁽⁹⁾

O tratamento é, em boa parte das vezes, difícil, visto que a tireoide com excesso de iodo impossibilita por várias semanas a terapêutica com radioiodo e retarda a resposta aos agentes antitireoidianos. O tratamento clínico por períodos prolongados, cerca de 6 a 9 meses após a suspensão do excesso de iodo, pode ser necessário em alguns casos antes da administração do radioiodo.⁽⁹⁾

Hipotireoidismo induzido pelo iodo

O fornecimento de grandes quantidades de iodo a indivíduos com função tireoidiana normal resulta em diminuição transitória da síntese de HT e de iodeto orgânico devido ao aumento intratireoidiano de iodeto inorgânico. Tal fenômeno é denominado efeito de Wolff-Chaikoff. Com o passar do tempo, há diminuição da captação do iodeto pela tireoide, caindo sua concentração intratireoidiana. A retomada da organificação do iodeto é conhecida como “escape” ou “adaptação” ao efeito de Wolff-Chaikoff. Porém, em pacientes eutireoidianos que têm doença de Hashimoto, já foram tratados previamente com iodo radioativo ou submetidos à cirurgia de tireoide, o “escape” ao efeito Wolff-Chaikoff é prejudicado.⁽⁵⁻⁷⁾

Alguns contrastes radiológicos apresentam como principal efeito a inibição da conversão periférica de T4 para T3, por meio da inibição das 5'-desiodases tipo 1 e 2, sendo considerados os agentes mais potentes nessa ação periférica.⁽¹⁰⁾

O iodo atravessa a placenta e frequentemente ocasiona bócio e hipotireoidismo no recém-nascido cuja mãe utilizou quantidades elevadas de iodo durante a gestação. O bócio no recém-nascido geralmente é transitório, porém, muitas vezes, é indicado o tratamento cirúrgico, para a descompressão da traqueia. Desse modo, é recomendado que gestantes não recebam doses altas de iodo (1mg/dia) por mais de 10 dias, especialmente próximo ao parto.⁽¹¹⁾

Os indivíduos suscetíveis ao hipotireoidismo iodo-induzido englobam aqueles com: Doença de Hashimoto; história pregressa de tireoidite pós-parto ou tireoidite subaguda; Doença de Graves, principalmente após tratamento com radioiodo.^(11,12)

Os pacientes normalmente apresentam o bócio acompanhado ou não do hipotireoidismo; raramente o iodo gera hipotireoidismo não relacionado ao bócio. A tireoide geralmente é firme e difusamente aumentada. Alguns pacientes relatam sensação de gosto metálico. O quadro clínico é semelhante ao do hipotireoidismo primário usual. T4 total e livre encontram-se baixos; T3 pode estar normal, baixo e, eventualmente, elevado. Invariavelmente o TSH está aumentado, bem como a excreção urinária de iodeto de 24 horas e sua concentração inorgânica sérica. Nos pacientes com autoimunidade tireoidiana subjacente, anti-TPO e antitireoglobulina são positivos. Na maior parte dos casos, a captação de radioiodo é baixa. Em aproximadamente 50% dos casos, exame histológico de tireoide revela extenso infiltrado linfocitário.⁽¹³⁾

Após a suspensão do fármaco, indivíduos sem doença tireoidiana subjacente e que desenvolveram hipotireoidismo devido à exposição à sobrecarga de iodo retornam ao seu estado funcional prévio. Eventualmente, a reposição de HT por alguns meses é necessária.

AMIODARONA

A amiodarona, um derivado benzofurônico, é um antiarrítmico classe II que apresenta uma notável similaridade com o T3 e o T4, especialmente o anel diiodofenil interno, o provável local de ligação do T3 ao seu receptor.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ É estocada no tecido adiposo e possui uma meia-vida de aproximadamente 40 a 52 dias, variando de 26 a 107 dias. Apresenta liberação gradual e contínua de iodo.^(15,16,18) A eliminação é bifásica; nas primeiras 2 semanas as concentrações plasmáticas caem quase 50% e, depois, de forma muito mais lenta, provavelmente em função da má perfusão dos depósitos adiposos. Atravessa a barreira placentária, podendo atingir o feto, mesmo após a suspensão, devido à sua meia-vida longa.

O comprimido de 200mg da amiodarona contém 74,4mg de iodo, o que gera uma exposição a cerca de 50 vezes a necessidade diária normal, sendo uma sobrecarga de iodo.⁽⁴⁻¹⁹⁾

A semelhança estrutural da amiodarona com os HT e seu conteúdo de iodo parecem ser os principais mecanismos pelos quais ela atua na função tireoidiana.⁽²⁰⁾ No início do tratamento, ou seja, nas primeiras 2 semanas, a sobrecarga de iodo somada ao metabolismo do fármaco provoca a inibição aguda da produção dos HT (efeito Wolff-Chaikoff). A síntese de tironinas é restaurada ou mesmo aumentada, quando a tireoide normal escapa desse efeito. Cerca de 30 a 90 dias após a administração da amiodarona, vários pacientes apresentam uma elevação moderada nas concentrações séricas de T4, rT3 e hormônio tireoestimulante (TSH, sigla do inglês *thyroid stimulating hormones*). Os níveis séricos de T3 encontram-se reduzidos.⁽¹⁷⁾ Com aproximadamente 3 meses, o TSH volta ao normal, o T4 se mantém pouco elevado, o T3 permanece na faixa normal-baixa ou discretamente baixo e o rT3 continua aumentado.

A inibição da 5' desidase tipo 1 é um dos principais efeitos bioquímicos da amiodarona.⁽²¹⁾ Tal efeito provoca um aumento sérico do T4 em até 50% acima dos valores pré-tratamento, redução de 10 a 30% do T3, com consequente aumento do rT3.^(16,18,22)

A disfunção tireoidiana induzida pela amiodarona pode surgir logo após o início do tratamento até vários meses após sua suspensão. Apresenta incidência de 2 a 49%.^(18,23,24)

Tireotoxicose induzida pela amiodarona

A tireotoxicose induzida pela amiodarona (TIA) é mais comum nas áreas com consumo baixo de iodo e mais prevalente no sexo masculino (razão 3:1).^(8,16-18,22-24) Geralmente, ocorre devido à síntese excessiva dos HT induzida pelo iodo. Entretanto, outros mecanismos têm sido propostos. A amiodarona é capaz de induzir anticorpos antitireoide e de exercer efeito citotóxico direto, dose-dependente, sobre os folículos tireoidianos, resultando desde degeneração leve até destruição total (liberação de iodotironinas).^(7,8,16-24)

A TIA é classificada em tipos I e II. Esta ocorre em indivíduos aparentemente sem tireoidopatia, é mais prevalente em áreas sem deficiência de iodo e causada por processo destrutivo da tireoide.^(15,17,18,22-25) Aquela é observada em indivíduos com doença tireoidiana subjacente, mais frequente em áreas com deficiência de iodo e provocada pela síntese acelerada de HT, em função da sobrecarga de iodo.^(16-18,22-26)

Os exames laboratoriais demonstram supressão do TSH, aumento de T3 e T4 totais e livres.^(8,18,24) Os anticorpos anti-TPO geralmente são negativos na TIA tipo II. A captação de radioiodo de 24 horas é normal ou aumentada na TIA tipo I, enquanto no tipo II é suprimida.⁽¹⁷⁾ No ultrassom com Doppler, visualiza-se hipervascularização no tipo I e ausência de vascularização na TIA tipo II.^(17-18,22)

O tratamento pode ser feito com a substituição da amiodarona por outro antiarrítmico.⁽²²⁾ Na TIA tipo I, são raros os pacientes que respondem apenas com a interrupção da amiodarona, sendo o manejo baseado no uso de antitireoidianos orais.^(5,16,22-24) Já na TIA tipo II, a interrupção da amiodarona geralmente é o suficiente e o eutireoidismo é atingido em 3 a 5 meses após suspensão.⁽²²⁾ O uso de glicocorticoides durante 7 a 12 semanas encurta o tempo de recuperação clínica e bioquímica.^(5,8,15,16,18,27) Nos casos em que a retirada da amiodarona é uma opção arriscada, é mais seguro manter o fármaco e realizar o tratamento da tireotoxicose de forma agressiva.^(16-18,24) A terapêutica de escolha para a TIA tipo I em que não é possível interromper a amiodarona consiste na tireoidectomia quase total ou na contra-indicação de cirurgia, no uso de ¹³¹I em doses ablativas.^(16,22-24,28)

Hipotireoidismo induzido pela amiodarona

O hipotireoidismo induzido pela amiodarona (HIA) é mais frequente no sexo feminino (1,5:1) e apresenta uma incidência que varia de 6% em áreas iodo deficientes para 22% em regiões iodo suficientes.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

O mecanismo pelo qual ocorre o HIA pode ser mediado pelo iodo. Durante o metabolismo da amiodarona, elevada quantidade desse elemento é liberada, resultando no efeito de Wolff-Chaikoff. À medida que se mantém a exposição ao iodo, ocorre o escape do efeito de Wolff-Chaikoff. Indivíduos com tireoidite linfocítica crônica subjacente e aqueles residentes em áreas com suficiência de iodo apresentam maior probabilidade de falha no escape de tal efeito. Anticorpos antitireoide também têm sido implicados na patogênese do HIA.^(16-18,24)

Em 60% dos casos, o HIA é transitório, ocorrendo remissão em 2 a 4 meses após a retirada da amiodarona.^(16,24)

Os sintomas apresentados são os mesmos de outras formas de hipotireoidismo. O desenvolvimento de bócio é raro. A confirmação laboratorial é baseada em T4 total e livre baixos associados ao aumento do TSH.⁽²²⁾

As opções de tratamento incluem suspensão da amiodarona ou redução de sua dose, administração de levotiroxina ou ambas. Nos casos de hipotireoidismo subclínico, o tratamento é indicado se os anticorpos antitireoide forem positivos ou se houver sintomas de hipotireoidismo.

Monitorização no uso da amiodarona

Os pacientes em que se considera o uso de amiodarona devem ser questionados sobre sua história pessoal e familiar de doença tireoidiana, submetidos à palpação da tireoide e a dosagens de TSH, T₄, T₃ (totais e livres) e anticorpos anti-TPO antes do início do tratamento. Após 3 meses do início da amiodarona as dosagens devem ser repetidas. Depois desse período, recomenda-se a monitorização periódica do TSH semestralmente. No caso de supressão ou aumento do TSH, devem-se solicitar T₃ e T₄ totais e livres. Os pacientes devem ser orientados sobre sintomas de tireotoxicose. A realização de dosagens semestrais ou anuais de TSH durante vários anos após a interrupção do fármaco é recomendada.⁽¹⁶⁻²²⁾

INTERFERON-ALFA

O IFN- α consiste em um produto proteico dos linfócitos B e macrófagos.⁽²⁹⁾ É indicado para o tratamento de diversas patologias, como leucemia mieloide crônica, sarcoma de Kaposi relacionado, condiloma acuminado, mieloma múltiplo, linfomas não Hodgkin, hepatite B e C crônicas, entre outras.⁽³⁰⁾

A disfunção tireoidiana induzida pelo IFN- α ocorre em função de mecanismos ainda não bem esclarecidos. Aparentemente, o IFN- α exerce um efeito inibitório direto sobre a síntese e a secreção dos HT, por meio de uma interação com o TSH na membrana da célula tireoidiana.⁽²⁹⁻³¹⁾ Não se sabe se o efeito decorre de competição por um mesmo sítio de ligação ou de alterações da função da membrana celular. Outro mecanismo proposto inclui a presença de extenso infiltrado linfocítico, que provoca destruição direta dos folículos tireoidianos, resultando em hipotireoidismo transitório.⁽²⁹⁾

Antes de iniciar o tratamento com IFN- α , o paciente deve passar por uma avaliação como a descrita no uso da amiodarona. Não está contraindicado o uso do fármaco no caso anticorpos anti-TPO positivos. Nessas situações são recomendadas a avaliação clínica, a dosagem de TSH e dos títulos de anticorpos anti-TPO pelo menos a cada 2 meses até 6 meses após o término do tratamento. Caso ocorra aumento dos anticorpos, a decisão em relação a manter ou suspender o IFN- α depende da necessidade específica do mesmo. Pacientes sem fatores de risco devem ser submetidos à avaliação clínica e à dosagem do nível sérico do TSH semestralmente até 6 meses após o término do tratamento.^(29,30)

INTERLEUCINA-2

A prevalência de hipotireoidismo e tireotoxicose autoimune em indivíduos tratados com IL-2 varia de 10 a 33% e de 4 a 5%, respectivamente.^(32,33) Na maior parte das vezes, apresentam caráter transitório. Os fatores de risco incluem presença de autoanticorpos positivos previamente e sexo feminino.⁽³¹⁻³³⁾

O mecanismo de disfunção tireoidiana induzido pela IL-2 parece se dar por meio de ativação de processo autoimune. O uso do fármaco está relacionado ao desenvolvimento de anticorpos tireoidianos e à elevação de títulos preexistentes.⁽³¹⁻³⁴⁾ A monitorização da IL-2 deve ser realizada da mesma forma que a do IFN- α .⁽³³⁾

RADIAÇÃO IONIZANTE

O uso de radiação ionizante pode produzir tanto tireoidite aguda quanto crônica, além de câncer de tireoide. Na tireoidite aguda, ocorre liberação excessiva de HT, podendo causar até crise tireotóxica.

A radiação externa frequentemente é relacionada ao desenvolvimento tardio de hipotireoidismo, bócio nodular ou câncer de tireoide. O hipotireoidismo geralmente ocorre dentro de 3 a 5 anos após a radiação, e o risco de desenvolvê-lo parece estar associado à dose, à extensão do campo de irradiação e ao intervalo de tempo após o tratamento.⁽³³⁻³⁵⁾ A maior parte dos tumores de tireoide ocorre entre 10 a 40 anos após a administração da radiação, com pico de incidência entre 20 e 30 anos.⁽³⁶⁾

Indivíduos expostos à radiação ionizante devem ser submetidos ao exame físico da tireoide associado à dosagem de T₄ livre e TSH trimestralmente para descartar hipotireoidismo nos primeiros 3 anos após a irradiação e, posteriormente, anualmente. Também se recomenda o ultrassom de tireoide periodicamente, pois pode detectar nódulos não palpáveis.⁽³³⁻³⁷⁾

LÍLIO

O carbonato de lítio é muito utilizado para o tratamento de transtorno bipolar.⁽¹⁹⁾ Exerce efeito inibitório na secreção dos HT, pois impede a formação de gotículas de coloide, gerando estimulação da glândula pelo TSH e formação de bócio. Este tem sido descrito em 4 a 60% dos pacientes em uso do fármaco na dose terapêutica.^(15,16,19,28-33)

O hipotireoidismo induzido pelo lítio apresenta uma prevalência variável, com média de 3,4%.⁽³³⁻³⁸⁾ Os fatores de risco relatados são presença de autoanticorpos tireoidianos previamente e sexo feminino.^(11-19,28-33) A maioria dos pacientes em uso de lítio sem anticorpos tireoidianos positivos apresenta aumento discreto ou moderado do TSH, sem alteração dos níveis dos HT.⁽³³⁾

Com a interrupção do lítio, ocorre resolução tanto do bócio quanto do hipotireoidismo. Nos casos em que o medicamento não pode ser retirado, orienta-se a reposição com levotiroxina.⁽⁵⁻¹¹⁾

QUIMIOTERÁPICOS

A quimioterapia citotóxica pode causar alterações na função do hipotálamo, da hipófise e da tireoide. Os principais representantes dessa classe são os inibidores de tirosina-quinases, os quais apresentam mecanismo de ação ainda não totalmente elucidado. Parecem atuar por meio da inibição da ligação do fator de crescimento endotelial ao seu receptor, resultando em uma redução do fluxo sanguíneo para os tireócitos e, conseqüentemente, morte celular.^(39,40)

Antes do início da terapia com tais fármacos, recomendam-se a avaliação da função tireoidiana e tratamento precoce para os pacientes com hipotireoidismo subclínico. Durante todo o tratamento, é recomendado realizar monitorização da função tireoidiana.⁽³⁹⁾

GLICOCORTICOIDES

Apresentam efeitos variáveis e múltiplos sobre a função e medida dos HT, dependendo da dose, do corticoide e da via de administração.⁽⁴¹⁾

Níveis fisiológicos de hidrocortisona parecem exercer papel importante na variação do TSH sérico, com valores baixos pela manhã e elevados à noite.^(42,43) Um dos efeitos dos glicocorticoides bem estabelecido é a supressão da secreção do TSH, ao nível do hipotálamo, por meio da inibição da terapia da reposição hormonal (TRH). Porém, em longo prazo, não parecem causar hipotireoidismo central, clinicamente evidente, que necessite de reposição de HT^(44,45).

Doses baixas de dexametasona, como 0,5mg, podem reduzir os níveis de TSH, enquanto que para a prednisona são necessárias 30mg para alterar significativamente o TSH.⁽⁴⁴⁾

HORMÔNIOS SEXUAIS

Estados de hiperestrogenismo estão associados à elevação sérica da TBG (sigla do inglês *thyroxine binding globulin*).^(4,46) Consequentemente, níveis mais elevados de T3 e T4 são encontrados. O aumento da TBG decorre da glicosilação aumentada com retardo do *clearance* da TBG; tal efeito não ocorre com os estrogênios utilizados via transdérmica.^(47,48) Em relação ao TSH, o efeito do estrogênio é controverso.^(49,50) Mulheres com hipotireoidismo que iniciam tratamento de reposição hormonal com estrogênio devem ter a dose do HT ajustada.⁽⁵⁾

Os androgênios exercem efeito contrário, sendo relacionados à diminuição da TBG e em consequência redução de T3 e T4, sem alterar os valores de TSH.^(4,51)

SALICILATOS

O ácido acetilsalicílico é o medicamento mais frequentemente utilizado capaz de alterar a função tireoidiana.⁽⁵²⁾ Atua competindo com os HT na ligação com a TBG e TTR (sigla do inglês *transthyretin*).^(4,53) A elevação dos HT pode alterar a resposta do TSH ao TRH, e ter um efeito hipermetabólico.^(54,55) Pode aumentar a fração de T4 livre em até 100%.⁽³⁾ O efeito na função tireoidiana está associado à dose de salicilatos >2g/dia.⁽⁴⁾

HEPARINA

Indivíduos em uso crônico de heparina, mesmo quando administrada via subcutânea, podem apresentar níveis aumentados de HT livres, com consequente redução do TSH.^(5,56)

Acredita-se que o efeito seja decorrente da ativação da lipase lipoproteica, elevando os níveis de ácidos graxos que podem deslocar o T4 de sua ligação proteica.^(5,56,57) Este efeito é um importante fenômeno *in vitro*, raro *in vivo*, contudo, a armazenagem ou a incubação de amostras de indivíduos tratados com heparina induz à atividade da lipase lipoproteica.^(58,59)

ANTICONVULSIVANTES

A fenitoína e a carbamazepina exercem efeito duplo sobre os HT: competem pela ligação com a TBG e aceleram o metabo-

lismo hepático do T3 e T4, ocasionando uma queda de seus níveis séricos, sem alterar significativamente o TSH.^(5,60,61) Por outro lado, a carbamazepina também pode aumentar a fração de T4 livre em até 30%.⁽³⁾ Pacientes com níveis séricos terapêuticos de fenitoína e que apresentam valores baixos de HT não devem ser interpretados como disfunção tireoidiana, a menos que o TSH esteja aumentado.⁽³⁾

O fenobarbital eleva o metabolismo hepático dos HT e a eliminação fecal do T4. No indivíduo normal, o eixo hipotálamo-hipófise compensa o aumento do metabolismo hormonal, elevando a síntese e secreção dos HT, e mantendo as concentrações de T3, T4 e TSH dentro dos valores de normalidade. No entanto, pacientes com hipotireoidismo subclínico ou franco não podem elevar a produção dos HT, agravando o hipotireoidismo.⁽⁵⁾

Pacientes com hipotireoidismo e em uso concomitante de tais anticonvulsivantes podem precisar de doses mais elevadas de levotiroxina. Por outro lado, as doses deles podem necessitar de ajustes devido à variação do metabolismo em função do estado da tireoide⁽⁵⁾.

DOPAMINA E BROMOCRIPTINA

A dopamina parece exercer um papel fisiológico na regulação da secreção do TSH, atuando no eixo hipotálamo-hipofisário.^(62,63) Tanto ela, como seu precursor, a l-dopa ou a bromocriptina, inibem diretamente a secreção do TSH⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

As drogas dopaminérgicas atuam por meio de uma interação direta com seus receptores nos tireotrofos. A dopamina exerce seu efeito por meio da ativação de receptores de dopamina D2, porém parece ter efeito oposto sobre o hipotálamo e hipófise.⁽⁶¹⁻⁶⁷⁾ A dose de dopamina associada ao efeito inibitório na secreção do TSH é de mais que 1mcg/kg/min.⁽⁵⁾ Contudo, o uso das drogas dopaminérgicas no tratamento crônico de pacientes gravemente enfermos não leva ao hipotireoidismo.^(68,69)

PROPRANOLOL

O propranolol, agente bloqueador beta-adrenérgico, é frequentemente utilizado no tratamento de arritmias cardíacas, angina, hipertensão arterial e no tratamento adjuvante da tireotoxicose. Tem sido descrito o efeito discreto desse fármaco sobre o bloqueio periférico de T4 para T3, e a redução de sua atividade da 5' desiodase tipo I, sem alterar os níveis séricos do TSH.^(4,70) Este efeito foi relacionado às doses de propranolol >160mg/dia.^(4,5)

CONCLUSÃO

A tireoide pode ter sua função alterada por vários medicamentos de uso frequente na prática clínica. As alterações podem variar desde simples efeito laboratorial, ou seja, paciente sem doença tireoidiana subjacente, até hipotireoidismo e tireotoxicose.

Durante a avaliação da função tireoidiana deve-se recordar de tais medicamentos, pois podem ser a causa de alguma disfunção, a qual possivelmente pode ser revertida com a suspensão do fármaco. Além disso, tal conhecimento permite a realização de exames de triagem naqueles indivíduos em uso desses medicamentos, o que possibilita um diagnóstico precoce.

Também é importante reconhecer quais pacientes se enquadram no grupo de maior risco para desenvolver tireoidopatia. Nessas situações, evita-se o uso dos fármacos em discussão ou, quando a indicação do uso supera o risco, realizam-se os exames de triagem.

O conhecimento das interações relatadas é essencial para uma avaliação correta da função tireoidiana, possibilitando condutas mais adequadas e trazendo benefício para o paciente.

REFERÊNCIAS

- Knobel M, Medeiros-Neto G. Tireóide. In: Lopes AC. Tratado de Clínica Médica. São Paulo: Roca; 2006. p. 3380-407.
- Maia AL, Tavarone VB. Avaliação funcional da tireóide. In: Gross JL, Silveiro SP. Rotinas diagnósticas em Endocrinologia. Porto Alegre: Artmed; 2004.
- Graf H, Carvalho GA. Fatores Interferentes na Interpretação de dosagens laboratoriais no diagnóstico de hiper e hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(1):51-61.
- Ward LS. The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(5):435-41.
- Surks MI. Drug interactions with thyroid hormones. 2012 [cited 2012 Sep 21]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/drug-interactions-with-thyroid-hormones?source=search_result&search=drugs+interactions+with+thyroid&selectedTitle=1%7E150
- Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopolou, V, Vagenakis AG. Iodine-induced hypothyroidism. *Thyroid.* 2001;11(5):501-10.
- Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid.* 2001;11(5):407-14.
- Roti E, Vagenakis AG. Effect of excess iodide: clinical aspects. In: Braverman LE, Cooper D. Werner & Ingbar's the Thyroid: a fundamental and clinical text. 8. ed. Philadelphia: Lippincott William e Wilkins; 2000. p. 316-29.
- Mandel SJ, Larsen PR, Davies T Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams textbook of endocrinology. 10. ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2003. p. 411.
- Wu SY, Chopra IJ, Solomon DH, Bennett LR. Changes in circulating iodothyronines in euthyroid and hyperthyroid subjects given ipodate (Oragrafin), an agent for oral cholecystography. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;46(6):691-7.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams textbook of endocrinology. 10. ed. Philadelphia: W. B. Saunders. 2003. p. 436-8.
- Allen EA, Appel MC, Braverman LE. Iodine-induced thyroiditis and hypothyroidism in the hemithyroidectomized BB/W rat. *Endocrinology.* 1987;121(2): 481-5.
- Myzukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Hashimoto T, Tonami N, Matsubara F, et al. Iodine induced hypothyroidism: a clinical and histological study of 28 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76 (2):466-71.
- George J, Joshi SR. Drugs and thyroid. *J Assoc Physicians India.* 2007;55:215-23.
- Greenspan FS, Gardner DG. Endocrine emergencies. In: Greenspan FS, Gardner DG. Basic & clinical endocrinology. 7. ed. New York: Lange Medical Books; 2004. p. 871-2.
- Iudica-Souza C, Burch HB. Amiodarone induced thyroid dysfunction. *Endocrinologist.* 1999;9(3):216-27.
- Pavan R, Jesus AM, Maciel LM. A Amiodarona e a tireoide. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(1):176-82.
- Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid.* 2001;11(5):511-9.
- Boeving A, Cubas ER, Santos CM, Carvalho GA, Graf H. O uso de carbonato de lítio no tratamento da tireotoxicose induzida por amiodarona. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(6):991-5.
- Sarne D. Effects of the environment, chemicals, and drugs on thyroid function. Southg Dartmouth, MA: The Thyroid Disease Manager; 2004 [cited 2010 Oct 21] Available from: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/effects-of-the-environment-chemicals-and-drugs-on-thyroid-function/>
- Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarcand-Béraud T, Vallotton MB. Effects of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Invest.* 1976; 58(2):255-9.
- Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart.* 1998;79(2):121-7.
- Di Matola T, D'Ascoli F, Fenzi G, Rossi G, Martino E, Bogazzi F, et al. Amiodarone induces cytochrome c release and apoptosis through and iodine-independent mechanism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4323-30.
- Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med.* 1997; 126(1):63-73. Comment in: *Ann Intern Med.* 1997;127(8 Pt 1):653.
- Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J.* 2000;76 (893):133-40. Comment in: *Postgrad Med J.* 2000;76(899):597-8.
- Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, Lenziardi M, Fay M, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med.* 1984;101(1):28-34.
- Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):2930-3.
- Baruah MP, Singh RJ. Effects of drugs on thyroid function. *Thyroid Res Pract.* 2012;9(1):3-6.
- Ward DL, Bing-You RG. Autoimmune thyroid dysfunction induced by interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C: screening and monitoring recommendations. *Endocr Pract.* 2001; 7(1):52-8.
- Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid.* 1997;7(6):891-6.
- Fernandez-Soto L, Gonzales A, Escobar-Jimenez F, Vasquez R, Ocete E, Olea N, et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during, and after discontinuing interferon therapy. *Arch Intern Med.* 1998;158(13):1445-8.
- Sauter NP, Atkins MB, Mier JW, Lechan RM. Transient thyrotoxicosis and persistent hypothyroidism due to acute autoimmune thyroiditis after interleukine-2 and interferon-alfa therapy for metastatic carcinoma: a case report. *Am J Med.* 1992; 92(4):441-4.
- Singer PA. Primary hypothyroidism due to other causes. In: Braverman LE, Cooper D. Werner & Ingbar's the Thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott William e Wilkins; 2000. p. 755-61.
- Amenomori M, Mori T, Fukuda Y, Sugawa H, Nishida N,

- Furukawa M, et al. Incidence and characteristics of thyroid dysfunction following interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Intern Med.* 1998;37(3):246-52.
35. Glatstein E, McHardy-Young S, Brast N, Eltringham JR, Kriss JP. Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma. *J Clin Endocr.* 1971;32(6):833-41.
 36. Pasqualini T, Iocansky S, Gruneiro L, Diez B, Pavlovsky S, Sackman-Muriel F, et al. Thyroid dysfunction in hodgkin's disease. *Cancer.* 1989;64(4):825-9.
 37. Greenspan FS. The thyroid gland. In: Greenspan FS, Gardner DG. *Basic & clinical endocrinology.* 7. ed. New York: Lange Medical Books; 2004. p. 278-9.
 38. Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarona-induced thyrotoxicosis. *Am J Med.* 1997;105(5):454-8.
 39. Torino F, Corsello SM, Longo R, Barnabei A, Gasparini G. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(4):219-28.
 40. Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid.* 2010;20(7):763-70.
 41. Gamstedt A, Jarnerot A, Kagedal B, Soderholm B. Corticosteroids and thyroid function. Different effects on plasma volume, thyroid hormones and thyroid hormone-binding proteins after oral and intravenous administration. *Acta Med Scand.* 1979;205(5):379-83.
 42. Samuels MH. Effects of variations in physiological cortisol levels on thyrotropin secretion in subjects with adrenal insufficiency: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1388-93.
 43. Samuels MH, McDaniel PA. Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3700-4.
 44. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, Ranft U, Schmidt FW, Hesch RD, et al. The Role of Glucocorticoids in the Regulation of Thyrotropin. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;121(1):95-100.
 45. Nicoloff JT, Fisher DA, Appleman MD Jr. The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man. *J Clin Invest.* 1970;49(10):1922-9.
 46. Glinoeir D, Fernandez-Deville M, Ermans AM. Use of direct thyroxine-binding globulin measurement in the evaluation of thyroid function. *J Endocrinol Invest.* 1978;1(4):329-35.
 47. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(4):689-96.
 48. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med.* 1986;314(25):1615-20.
 49. Lemarchand-Beraud T, Rappoport G, Magrini G, Berthier C, Reymond M. Influences of different physiological conditions on the gonadotropins and thyrotropin responses to LHRH and TRH. In: Luft R, Yalow S. *Radioimmunoassay: methodology and applications in physiology and in Clinical Studies.* Hormone and Metabolic Research. Stuttgart, 1975. Supl. Series 5, p. 169.
 50. Ramey JN, Burrow GN, Polackwich RK, Donabedian RK. The effect of oral contraceptive steroids on the response of thyroid-stimulating hormone to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40(4):712-4.
 51. Gross HA, Appleman MD, Nicoloff JT. Effect of biologically active steroids on thyroid function in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;33(2):242-8.
 52. Groonroos PE, Irjala KM, Selen GP, Forsstrom JJ. Computerized monitoring of potentially interfering medication in thyroid function diagnostics. *Int J Clin Monit Comput.* 1997;14(4):255-9.
 53. Larsen PR. Salicylate-induced increases in free triiodothyronine in human serum. Evidence of inhibition of triiodothyronine binding to thyroxine-binding globulin and thyroxine-binding prealbumin. *J Clin Invest.* 1972;51(5):1125-34.
 54. Alexander WD, Johnson KW. A comparison of the effects of acetylsalicylic acid and DL-triiodothyronine in patients with myxoedema. *Clin Sci (Lond).* 1956;15(4):593-601.
 55. Dussault JH, Turcotte R, Guyda H. The effect of acetylsalicylic acid on TSH and PRL secretion after TRH stimulation in the human. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43(1):232-5.
 56. Hershman JM, Jones CM, Bailey AL. Reciprocal changes in serum thyrotropin and free thyroxine produced by heparin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;34(3):574-9.
 57. Jaume JC, Mendel CM, Frost PH, Greenspan FS, Loughton CW. Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid.* 1996;6(2):79-83.
 58. Ekins RP. Measurement of free hormones in blood. *Endocr Rev.* 1990;11(1):5-46.
 59. Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR. Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(6):1259-64.
 60. Surks MI, DeFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine, a paradox resolved. *JAMA.* 1996;275(19):1495-8.
 61. Hansen JM, Skovsted L, Lauridsen UB, Kirkegaard C, Stersbaek-Nielsen K. The effect of diphenylhydantoin on thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39(4):785-9.
 62. Reichlin S. Regulation of the hypophysiotropin secretion of the brain. *Arch Intern Med.* 1975;135(10):1350-61.
 63. Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr Rev.* 1981;2(4):396-436.
 64. Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB, Nicoloff JT. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(2):387-93.
 65. Miyai K, Onishi T, Hosokawa M, Ishibashi K, Kumahara Y. Inhibition of thyrotropin and prolactin secretions in primary hypothyroidism by 2-Br-a-ergocryptine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39(2):391-4.
 66. Ohzeki T, Hanaki K, Motozumi H, Ohtahara H, Ishitani N, Urashima H, et al. Efficacy of bromocriptine administration for selective pituitary resistance to thyroid hormone. *Horm Res.* 1993;39(56):229-34.
 67. Samuels MH, Henry P, Ridgway EC. Effects of dopamine and somatostatin on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(1):217-22.
 68. Spaulding SW, Burrow GN, Donabedian RK, Van Woert M. L-DOPA suppression of thyrotropin releasing hormone response in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;35(1):182-5.
 69. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):793-800.
 70. Wartofsky L, Dimond RC, Noel GL, Frantz AG, Earril JM. Failure of propranolol to alter thyroid iodine release, thyroxine turnover, or the TSH and PRL responses to thyrotropin-releasing hormone in patients with thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41(3):485-90.