

# THYROID EXTRATO

Alternativa terapêutica para reposição de hormônios tireoidianos em quadros de hipotireoidismo

Aumenta a taxa metabólica e recupera a homeostase do organismo

## ■ O QUE É?

Thyroid Extrato é uma preparação obtida a partir de glândulas tireoides porcinas, utilizada para a reposição de hormônios tireoidianos e no tratamento de hipotireoidismo. O hipotireoidismo é um dos distúrbios endócrinos mais comuns, que afeta cerca de 10% da população mundial. Os primeiros relatos da utilização de extratos de glândula tireoide de animais para tratamento do hipotireoidismo foram escritos na China, e datam de mais de dois mil anos atrás. A administração dessas preparações por via oral foi extensivamente empregada como primeira escolha no tratamento de hipotireoidismo até meados da década de 1950, quando formulações sintéticas contendo um sal de sódio de tiroxina foram introduzidas no mercado farmacêutico. Entretanto, tendo em vista as evidências clínicas acumuladas ao longo das últimas décadas, que demonstram a inefetividade terapêutica da utilização da monoterapia com levotiroxina (forma sintética de reposição de hormônios tireoidianos) em alguns pacientes, os extratos de glândula tireoide obtidos de animais emergem novamente como uma opção terapêutica interessante para o tratamento de hipotireoidismo e normalização dos níveis de hormônios tireoidianos.<sup>1</sup>

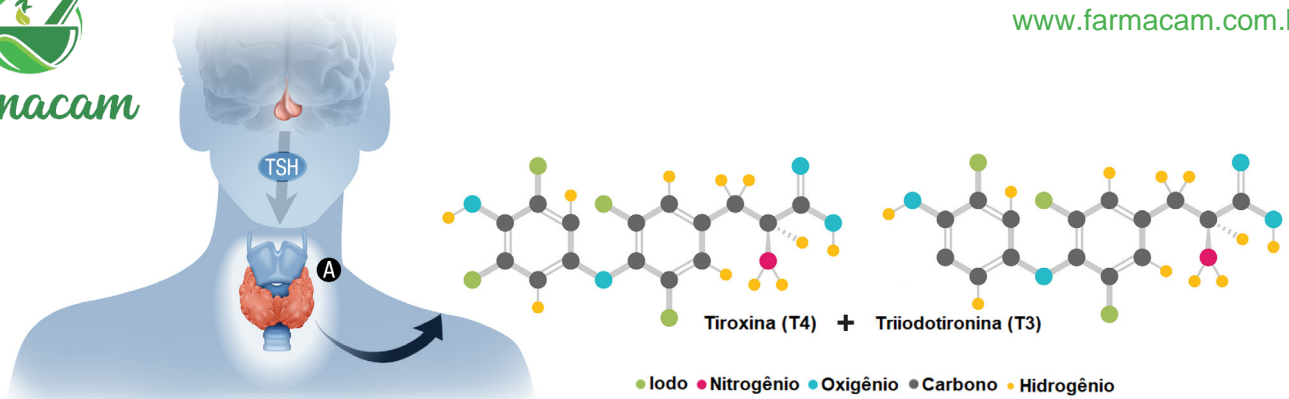
## ■ QUAL O MECANISMO DE AÇÃO?

A tireoide (do grego, *thyreos* = “escudo” e *eidos* = “forma”) é uma das maiores glândulas do corpo humano e está localizada na porção inferior do pescoço anterior, imediatamente acima da traquéia (Figura 1). Com peso entre 15 e 25 g em um indivíduo adulto saudável, a tireoide é constituída por dois lobos de aproximadamente 3 a 4 cm de comprimento, 2 cm de largura e alguns milímetros de espessura cada, unidos através de um istmo, o que confere à glândula o formato da letra H. As células C da tireoide secretam a calcitonina (hormônio regulador de cálcio), enquanto as células foliculares são responsáveis pela síntese e liberação dos hormônios tireoidianos triiodotironina

(T3) e tiroxina (T4), envolvidos em diversas funções biológicas, tais como controle da taxa metabólica, do gasto energético e consumo de oxigênio pelas células, dos batimentos cardíacos, dos movimentos intestinais, do tônus muscular, da regulação dos ciclos menstruais, do humor e da atividade cerebral. Disfunções da tireoide acarretam na diminuição ou excesso da produção e liberação de hormônios tireoidianos, quadros clínicos conhecidos como hipo ou hipertireoidismo, respectivamente.<sup>2,3</sup>

A tireoide de um indivíduo saudável contém em torno de 200 mcg de T4 e 15 mcg de T3. Destes, aproximadamente 85 mcg de T4 e 6,5 mcg de T3 são secretados por dia. Cerca de 80% da produção diária total de T3 (equivalente a 26 mcg) decorre da conversão periférica de T4. Embora tanto o T3 quanto o T4 liguem-se a proteínas receptoras de hormônios tireoidianos (THR) que estão amplamente distribuídas por todo o organismo, a afinidade de ligação do T3 é aproximadamente dez vezes maior, sendo este considerado o hormônio tireoideológico biologicamente ativo. Uma vez que a glândula tireoide secreta menos de 20% do T3 circulante, o T4 sérico deve ser convertido a T3 (através da retirada de um átomo de iodo) para produzir os efeitos celulares mediados pelos THR. Três enzimas são responsáveis pela liberação de átomos de iodo dos hormônios tireoidianos, denominadas de deiodinases (DIO) tipo 1, 2 ou 3. A DIO tipo 1 está localizada principalmente em células do fígado e dos rins, e é responsável pela produção de 15 a 20% do total de T3 circulante. A enzima DIO tipo 2 está presente no tecido adiposo marrom, na hipófise, no cérebro e no coração, e é a principal responsável pela conversão extra tireoideológica de T4 a T3. A DIO tipo 3, por sua vez, cataliza a conversão de T4 e T3 para produtos inativos, sendo responsável pelo término da ação dos hormônios tireoidianos. As enzimas DIO tipos 1 e 3 estão localizadas na membrana plasmática das células, enquanto a DIO tipo 2 encontra-se no citoplasma.<sup>5</sup>

Os hormônios tireoidianos são carregados através de proteínas



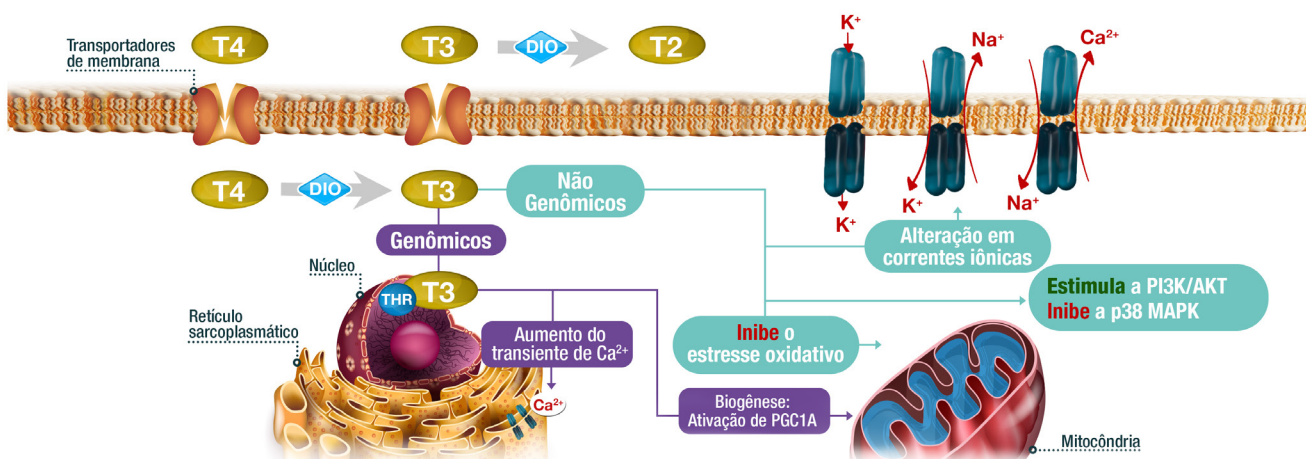
**FIGURA 1** – Localização anatômica (A) da glândula tireoide. A tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3) são os principais hormônios secretados por essa glândula (C), e tem sua síntese controlada positivamente pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH) produzido pela glândula hipófise (D). Adaptado de shutterstock.com, 2020.<sup>4</sup>

transportadoras para o interior das células, onde se ligam a receptores nucleares (THRs). Os THRs, por sua vez, controlam a expressão de inúmeros genes relacionados com a regulação metabólica. Por exemplo, a ligação dos hormônios tireoidianos aos THRs aumenta a expressão de transportadores de sódio e potássio na membrana plasmática, bem como a expressão de transportadores de cálcio na membrana do retículo sarcoplasmático (Figura 2). Além desses efeitos genômicos mediados pela ativação dos THRs, os hormônios tireoidianos também estimulam diretamente a abertura de canais iônicos (de sódio, cálcio e potássio) na membrana plasmática das células, aumentam a contratilidade de miofilamentos, favorecem a biogênese mitocondrial via PGC1A (ativador de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma), diminuem os danos mitocondriais decorrentes de estresse oxidativo, ativam vias de sobrevivência celular (como PI3K/AKT) e suprimem vias relacionadas à apoptose (como p38 MAPK).<sup>5,6,7</sup>

Uma vez que os hormônios tireoidianos desempenham um papel importante na homeostasia do organismo através da interação com diversas vias moleculares, o excesso ou a falta dessas substâncias induz alterações clínicas significativas. Os principais sinais e sintomas observados em quadros de hipertireoidismo (produção exagerada dos hormônios tireoidianos pela tireoide) são alterações no sono, irritabilidade, intolerância ao calor, fraqueza muscular, tremor das mãos, batimentos cardíacos acelerados, diarreia, perda de peso e, em alguns casos, aumento do tamanho da tireoide. Dentre as principais causas de hipertireoidismo estão a doença de Graves (GD), o bócio

multinodular tóxico e alguns tipos de câncer. A escolha do tratamento em quadros de hipertireoidismo depende da causa e da gravidade da doença, sendo as principais opções terapêuticas os medicamentos betabloqueadores (que apenas atenuam a manifestação dos sintomas), os medicamentos antitireoidianos (como o metimazol, que inibe a síntese de T4), a terapia com radioiodo e a remoção cirúrgica da tireoide.<sup>8</sup>

O hipotireoidismo (quantidade insuficiente de hormônios tireoidianos circulantes), por sua vez, manifesta-se clinicamente através de ganho de peso inexplicável, fadiga, sensibilidade ao frio, constipação, pele seca, entre outros (como dislipidemias, hipertensão arterial e resistência à insulina), e estão diretamente relacionados com a diminuição da taxa metabólica do organismo. Além desses sinais e sintomas, em quadros de hipotireoidismo o conteúdo plasmático do hormônio estimulante da tireoide (TSH) produzido pela glândula hipófise encontra-se aumentado, enquanto os níveis séricos de hormônios tireoidianos podem estar diminuídos ou dentro dos valores de referência. O T3 é o inibidor predominante da secreção de TSH e, dessa forma, os níveis anormais de TSH são detectados mais cedo do que as variações nos níveis de T4 livre. Embora o hipotireoidismo possa estar relacionado com uma deficiência de iodo, a tireoidite auto-imune (de Hashimoto) é a principal causa de hipotireoidismo na maioria dos indivíduos, especialmente em mulheres. O tratamento do hipotireoidismo é realizado através da reposição diária de hormônios tireoidianos, sendo a administração isolada de levotiroxina (T4) por via oral a estratégia mais comumente empregada.<sup>9</sup>



**FIGURA 2** – Principais efeitos genômicos e não genômicos mediados pelos hormônios tireoidianos. A tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3) são transportados para o interior das células através de transportadores de membrana e se ligam a proteínas receptoras de hormônios tireoidianos (THRs), através das quais modulam diversas vias intracelulares relacionadas ao metabolismo energético e à sobrevivência celular. Adaptado de shutterstock.com, 2020.<sup>5</sup>

## EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

Apesar da reposição de hormônios tireoidianos através do consumo de levotiroxina (T4) por via oral seja amplamente empregada e propicie a melhora do quadro clínico apresentado por pacientes com hipotireoidismo, já foi demonstrado que uma parcela dos indivíduos não atinge o resultado clínico desejado com esta terapia, o que evidencia a importância da oferta de tratamentos alternativos. A baixa eficácia clínica nesses casos parece estar relacionada a particularidades genéticas e polimorfismos em genes que codificam as proteínas transportadoras de ânions orgânicos (OAT) e as enzimas desiodinases (DIO). Por exemplo, em alguns indivíduos com níveis séricos diminuídos de T3 já foram identificadas mutações no gene SECISBP2, crucial para a síntese de proteínas contendo selenocisteína (como as desiodinases).<sup>10,11,12</sup>

A comparação da eficácia entre a utilização de monoterapia com levotiroxina de origem sintética e de extratos de tireoide de origem porcina no tratamento de hipotireoidismo foi avaliada através de um estudo clínico randomizado, cruzado e duplo-cego. Um total de 70 indivíduos (53 mulheres e 17 homens), com idade entre 18 e 65 anos, foram divididos aleatoriamente em 2 grupos experimentais de acordo com o tratamento com extrato de tireoide ou levotiroxina sintética. Inicialmente, os participantes receberam o tratamento pré-determinado durante 16 semanas e, então, foram tratados com a outra opção terapêutica durante 16 semanas adicionais. A eficácia e a efetividade dos tratamentos foram avaliadas através de parâmetros bioquímicos e indicadores de qualidade de vida. Embora não tenham sido observadas diferenças significativas na melhora dos sintomas e nas medidas indicadoras de qualidade de vida já que ambas as terapias se mostraram efetivas, 34 pacientes (48,6%) dos pacientes elegeram o extrato de tireoide como a melhor opção terapêutica, em comparação a 13 (18,6%) que escolheram a levotiroxina sintética e 23 (32,9%) que não demonstraram preferência. Além disso, tratamento com extrato de tireoide favoreceu maior perda de peso corporal, o que em longo prazo poderia representar maiores benefícios físicos e psicológicos associados à reposição de hormônios tireoidianos.<sup>13</sup>

### SUGESTÃO POSOLÓGICA:

Thyroid Extrato contém entre 34,2 e 41,8 mcg de T4 e entre 8,1 e 9,9 mcg de T3 por grão. Para conversão e cálculo de dosagem, considerar 1 grão equivalente a aproximadamente 65 mg (informação deve ser confirmada no Certificado de Análises que acompanha o insumo).

A escolha da dose de Thyroid Extrato deve ser individualizada e realizada por um profissional prescritor devidamente habilitado, levando em consideração o nível de TSH sérico, a idade, o estado fisiológico (como gestação), a presença de comorbidades, o peso corporal total e o conteúdo de massa magra do paciente. Após análise desses parâmetros, a dose diária inicial de Thyroid Extrato permanece à volta de 15 a 30 mg. Um aumento de 15 mg a cada 2 a 3 semanas pode ser realizado até obtenção da dose de manutenção ideal, ou seja, a dose capaz de normalizar os níveis séricos de T4, T3 e TSH, bem como de atenuar as manifestações clínicas relacionadas ao hipotireoidismo. A dose de manutenção normalmente encontra-se entre 60 a 120 mg de Thyroid Extrato por dia, sendo que a falta de resposta clínica favorável com a utilização de doses iguais ou maiores que 180 mg sugere falta de adesão ou má absorção.

A absorção dos hormônios tireoidianos é prejudicada na presença de alimentos no conteúdo gástrico. Logo, Thyroid Extrato deve ser administrado com o estômago vazio, ou ao menos meia hora antes ou duas horas após as refeições.

### FORMA FARMACÊUTICA E SUGESTÃO DE EXCIPIENTES

- Cápsulas
- Sugestão de excipientes: aerosil, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina em suas devidas proporções (ou Celulomax HG®)
- Utilizar cápsulas vegetais

## INFORMAÇÕES IMPORTANTES

Na corrente sanguínea, mais de 99% das moléculas de T3 e T4 encontram-se ligadas a proteínas plasmáticas, incluindo globulina de ligação à tiroxina, transtirretina e albumina. As frações de T4 e T3 livres (não ligadas) são responsáveis pelos efeitos biológicos mediados pelas THRs. Logo, a utilização de terapia de reposição de hormônio tireoidiano simultaneamente com medicamentos que provoquem um aumento ou diminuição do conteúdo de proteínas plasmáticas deve ser realizada com cautela. Alterações nos níveis plasmáticos de hormônios tireoidianos na forma livre ou ligada às proteínas plasmáticas podem resultar na manifestação de reações adversas ou em inefetividade terapêutica. Por exemplo, os agentes antiepilépticos fenitoína e carbamazepina, alguns anti-inflamatórios não esteroidais, doses altas de furosemida, e o anticoagulante heparina competem com os hormônios tireoidianos pela ligação às proteínas plasmáticas e induzem um aumento de T3 e T4 livres. Por outro lado, a utilização de medicamentos contendo estrogênio induz um aumento da ligação de T4 às proteínas plasmáticas, o que torna necessário o aumento da dose de hormônios tireoidianos exógenos para obtenção do efeito terapêutico desejado.<sup>14</sup>

Os hormônios tireoidianos também parecem aumentar o catabolismo dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, bem como levam a um aumento da glicemia através de gliconeogênese hepática. Dessa forma, pacientes que fazem uso de medicamentos anticoagulantes e/ou antidiabéticos requerem monitoramento e, se necessário, a redução da dosagem desses medicamentos deve ser realizada. Ainda, a utilização de hormônios tireoidianos deve ser realizada com cautela e sob supervisão médica adequada em gestantes, idosos e pacientes com histórico de doenças coronarianas.<sup>11,14</sup>

**Este insumo deve ser utilizado sob prescrição médica.**

**Informativo destinado a profissionais de saúde**

## LITERATURAS CONSULTADAS

1. Mateo RCI, Hennessey J.V. Thyroxine and treatment of hypothyroidism: seven decades of experience. *Endocrine*. 2019. doi:10.1007/s12020-019-02006-8
2. Silverthorn DU. *Fisiologia Humana - Uma Abordagem Integrada*. 7a.; 2017.
3. Stathatos N. The thyroid and its disease. *J Pract Nurs*. 1996;46(2). doi:10.1007/978-3-319-72102-6
4. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(4):292-306. doi:10.1038/nrc1836
5. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;14(1):39-55. doi:10.1038/nrcardio.2016.174
6. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(10):582-591. doi:10.1038/nrendo.2014.143
7. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action Find the latest version : Science in medicine Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Investig*. 2012;122(9):3035-3043. doi:10.1172/JCI60047.three
8. Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, et al. Chemokines in hyperthyroidism. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019;16(February):14-19. doi:10.1016/j.jcte.2019.100196
9. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine*. 2019. doi:10.1007/s12020-019-02023-7
10. De P. Use of Desiccated Thyroid Extracts : Time to Beef up the Evidence ? *Reports in Thyroid Research*. 2017;1(1):102.
11. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-1751. doi:10.1089/thy.2014.0028
12. Baisier W V., Hertoghe J, Eeckhaut W. Thyroid insufficiency. Is thyroxine the only valuable drug? *J Nutr Environ Med*. 2001;11(3):159-166. doi:10.1080/13590840120083376
13. Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MKM. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1982-1990. doi:10.1210/jc.2012-4107
14. Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. *N Engl J Med*. 2019;381(8):749-761. doi:10.1056/NEJMra1901214

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam