**FÁRMACOS DO METABOLISMO ÓSSEO E TIREÓIDE**

Para início de estudo, devemos entender que a formação do osso ocorre em quatro fases principais:

1. ***No embrião e no feto***

A formação do osso segue dois padrões: ou é uma formação intramembranosa (diretamente do mesênquima) ou é uma formação endocondral (necessita de um molde de cartilagem).

1. ***Crescimento durante a lactação, infância e adolescência***

Durante esta fase, os ossos longos crescem em comprimento e ossos por todo o corpo crescem em espessura.

1. ***Remodelagem do osso (resulta numa substituição completa do osso a cada 10 anos)***

Os eventos do ciclo de remodelagem são os seguintes:

– os osteoclastos, após serem ativados pelos osteoblastos, reabsorvem osso pela escavação de lacunas nas trabéculas ósseas. Nessas lacunas, os osteoblastos formadores de osso secretam osteoide (matriz óssea), que consiste principalmente em colágeno, mas também contém osteocalcina, osteonectina, fosfoproteínas e citocinas, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e o fator transformador do crescimento (TGF)-β,

– o osteoide é então mineralizado, ou seja, cristais de fosfato de cálcio complexados (hidroxiapatita) são depositados).

A dieta, os fármacos e fatores físicos (exercício, sobrecarga) também afetam a remodelagem. A perda óssea – de 0,5% a 1% por ano – começa por volta dos 35-40 anos de idade em ambos os sexos e aumenta até 10 vezes durante a menopausa, nas mulheres, ou com a castração no homem, e então, gradualmente, estabiliza-se a 1-3% por ano. A perda óssea durante a menopausa se dá pelo aumento da atividade dos osteoclastos e afeta principalmente o osso trabecular; a perda óssea posterior, em ambos os sexos, com aumento da idade, se deve à diminuição do número de osteoblastos e afeta principalmente o osso cortical.

1. ***Reparo de fraturas.***

Além disso, é necessário conhecer a estrutura e composição óssea. Os principais minerais que estão presentes no osso são cálcio e fosfato. As principais células são os osteoblastos, osteoclastos e osteócistos. Outras células importantes no tecido ósseo incluem monócitos/macrófagos, linfócitos e células endoteliais vasculares; estas produzem citocinas e outros mediadores implicados na remodelação óssea.

Os osteoblastos são células formadoras de osso derivadas de células precursoras da medula óssea e do periósteo: eles secretam componentes importantes (particularmente o colágeno) da matriz extracelular do osso – conhecido como osteoide. Desempenham também papel na ativação dos osteoclastos

Os osteoclastos são células de reabsorção óssea multinucleadas derivadas de células precursoras da linhagem dos monócitos/macrófagos.

Os osteócitos são derivados dos osteoblastos, que, durante a formação de um novo osso, incrustam-se na matriz óssea e diferenciam-se em osteócitos. Estas células formam uma rede celular interligada que, juntamente com as fibras nervosas localizadas no tecido ósseo, influenciam a resposta à carga mecânica. Os osteócitos
“sentem” a pressão mecânica e respondem através da remodelação óssea e da produção de esclerostina, um mediador que reduz a formação óssea

Outras células importantes no tecido ósseo incluem monócitos/macrófagos, linfócitos e células endoteliais vasculares; estas produzem citocinas e outros mediadores implicados na remodelação óssea.

O osteoide é a matriz orgânica do osso, e seu principal constituinte é o colágeno. Outro componente, como as proteoglicanas, a osteocalcina e várias fosfoproteínas também são importantes; uma delas, a osteonectina, liga-se tanto ao cálcio quanto ao colágeno, unindo então esses dois constituintes principais da matriz óssea.

Doenças ósseas: osteoporose, osteomalacia, raquitismo e doença de Paget.

Atualmente, dois tipos de agentes são utilizados para o tratamento da osteoporose:

1. Fármacos antirreabsortivos, que reduzem a perda óssea; por exemplo, bisfosfonatos, calcitonina, moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (SERMs), denosumab, cálcio.

2. Agentes anabólicos que aumentam a formação óssea; por exemplo, PTH, teriparatida. O estrôncio possui ambas as ações.

O raquitismo e a osteomalacia são tratados com preparações de vitamina D.

A doença de Paget é comum, mas apenas uma pequena porcentagem dos pacientes apresenta sintomas; se for necessário tratamento médico, bifosfonatos como o pamidronato ou o zoledronato (ver adiante) são muito eficazes e muito mais convenientes do que as injeções frequentes de calcitonina de salmão, anteriormente o único tratamento médico eficaz. Uma única dose intravenosa de zoledronato (5 mg) pode suprimir a elevada fosfatase alcalina que marca a atividade da doença de Paget por mais de 2 anos.

**Bisfosfonatos**

• São análogos estáveis do pirofosfato ativos por via oral, os quais são incorporados ao
osso em remodelagem e permanecem nesse local por meses ou anos.

• São liberados quando ocorre a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, expondo os osteoclastos a seus efeitos.

• Os compostos de primeira geração (p. ex., **etidronato**) atuam promovendo a apoptose dos osteoclastos.

• Os compostos de segunda geração (p. ex., **risedronato**), com cadeias laterais contendo nitrogênio, são muito mais potentes e previnem a ação dos osteoclastos através da inibição da prenilação necessária para o ancoramento de proteínas funcionais da membrana.

• Utilizados por longos períodos para tratamento da osteoporose e na doença de Paget sintomática.

• Os principais efeitos adversos são os distúrbios gastrointestinais (especialmente esofágicos); um efeito adverso raro, mas grave, dos fármacos mais potentes (particularmente o **zoledronato**) é a osteonecrose da mandíbula.

**Usos clínicos dos bisfosfonatos**

• *Osteoporose*:

– prevenção “primária” de fraturas em indivíduos de alto risco (p. ex., com osteoporose estabelecida, muitos
fatores de risco para osteoporose, sistemicamente tratados com glicocorticoides);

– prevenção “secundária” após fratura osteoporótica;

– o **alendronato** via oral, administrado diária ou semanalmente, em conjunto com cálcio e vitamina D3. O
**risedronato** ou o **etidronato** são alternativas; o **zoledronato** é administrado anualmente ou com menos
frequência através de infusão intravenosa; é o bifosfonato mais potente e com maior potencial para causar
osteonecrose da mandíbula – um exame dentário e tratamentos dentários são pré-requisitos para o tratamento.
• *Doença maligna* envolvendo o osso (p. ex., câncer de mama metastático, mieloma múltiplo):
– para reduzir a lesão e a dor óssea e a hipercalcemia (p. ex., **clodronato**, **ibandronato**,
**zoledronato**).
• *Doença de Paget* do osso (p. ex., **etidronato**, **pamidronato**), administrados de maneira intermitente e com monitoração do fosfato no soro, da fosfatase alcalina e da hidroxiprolina urinária (um produtor de colágeno).

**Usos clínicos da vitamina D**

• Estados de deficiência: prevenção e tratamento do raquitismo, osteomalácia e deficiência de vitamina D devida à má absorção e doenças hepáticas (ergocalciferol).

• Hipocalcemia causada pelo hipoparatireoidismo (ergocalciferol).

• Osteodistrofia da insuficiência renal crônica, consequência da diminuição da geração de calcitriol (calcitriol ou alfacalcidol).

Os níveis plasmáticos de Ca2+ devem ser monitorados durante o tratamento com vitamina D.

 Tireoide

A tireoide secreta:

Tiroxina T4

tri-iodotironina T3

e calcitonina

Etapas da produção hormonal da tireoide:

1º Captação pelas células foliculares de iodeto (alterações genéticas nos mecanismos aqui intrínsecos contribuem para doenças da tireoide)

2º Oxidação do iodeto e iodação da tirosina ( tirosina ligada a tireoglobulina)

3º secreção

A oxidaçaoo do iodeto e catalisada pela tireoperoxidase e tem o H202 como agente oxidante

A primeira iodaçao e na posição 3 do anel formando a monoiodotirosina MIT

A segunda iodaçao e na posição 5 do anel formando a di-iodotirosina DIT

Ficam incorporadas a tireoglobulina em pares:

MIT + DIT = T3

DIT + DIT = T4

Dessa forma a tireoglobulina forma um grande estoque que hormônios tireoidianos

Ara ser liberado os lisossomos separam o T3 e o T4 da tireoglobulina

Regulação da função tireoidiana

Hipotálamo > hormônio de liberação de tireotrofina TRH

Hipófise anterior > hormônio estimulante da tireoide (tireotrofina; TSH) > ação igual a protirrelina

TSH controla:

1 Captação de iodeto pelas células do folículo ( aumento do transportador NA/I) ( principal mecanismo de regulação da tireoide)

2 síntese e secreção de tireoglobulina

3 geraçao de H2O2 e iodaçao da tirosina

4 endocitose e proteólise de tireoglobulina

5 verdadeira secreçao de T3 e T4

6 fluxo sanguíneo pela tireoide

TSH recebe feedback negativo de T3 ,T4 (principalmente T3) e somatostatina

A ingestão reduzida de iodo (com baixa concentração plasmática) diminui a produção de hormônio ( T3 e T4) e aumenta a secreção de TSH o que a longo prazo pelo aumento da vascularização e hipertrofia , leva ao aumento do tamanho da glândula (bócio)

A reciproca e verdadeira, sendo assim dietas ricas em iodo são usadas terapeuticamente em pessoas com hipertireoidismo para preparação para cirurgia

**Efeitos sobre o metabolismo**

Aumenta o metabolismo dos carboidratos , proteínas e lipídios , sento o T3 mais efetivo nesse aspecto

Essa regulação ocorre junto a outros hormônios como glucagon , insulina e glicocorticoides

Aumenta consumo de oxigênio, produção de calor , debito cardíaco e arritmias do tipo fibrilação atrial

**Efeitos sobre o crescimento e desenvolvimento**

Ação direta

Produção e potencialização do hormônio do crescimento

Resposta ao paratormônio e calcitonina

Crescimento e maturação do SNC ( reflexo de aquielu reduzido)

**Mecanismo de ação**

T4: pode ser considerado pro-hormônio pois se converte em T3 ao entrar na célula

A provável interação com os receptores ocorre no núcleo

**Transporte e metabolismo**

São transportados ligados principalmente a globulina de ligação da tiroxina TBG

São metabolizados nos tecidos alvo e principalmente no fígado

A meia vida de T4 e 20 vezes maior que a de T3 por sua ligação mais forte com a TBG

Assim a grande reserva de hormônio T4 no corpo

**Anomalias da função tireoidiana**

Muitas dessas alterações apresentam base auto-imune , sendo mais comum em mulheres

Hipertireoidismo

Atividade excessiva dos hormônios tireoidianos

Aumento da taxa metabólica

Aumento da temperatura da pele, sudorese, sensibilidade ao calor

Sintomas: nervosismo, tremor, taquicardia, aumento do apetite e perda de peso

**1 bócio toxico difuso ( doença de graves ou bócio exoftálmico )**

Auto anticorpo ao receptor de TSH

Mutações na constituição do receptor de TRH

Os pacientes apresentam protrusão do globo ocular

Sensibilidade aumentada as catecolaminas

**2 bócio toxico nodular**

Causado por neoplasia benigna ou adenoma

Em geral ano apresenta exoftalmia

**Outras alterações**

O fármaco amiodarona e rico em iodo e ode causar tanto hipertireoidismo como hipotireoidismo, além disso o acido iopanoico (contraste de vesícula biliar também causa alterações)

**Bócio simples ou não toxico**

Bócio causado pela dieta pobre em iodo que aumenta o TRH plasmático

A deficiência grave de iodo pode causar hipotireoidismo

**Hipotireoidismo**

Atividade reduzida da tireoide

Nos casos graves resulta em mixedema

Origem imunológica

Sintomas: baixa taxa metabólica; fala arrastada voz rouca e profunda , letargia, bradicardia, espessamento da pele ( originou o termo mixedema) , sensibilidade ao frio e o comprometimento mental

**Tireoidite de Hashimoto**

Reação autoimune contra a tireoglobulina ou outro componente do tecido da tireoide

Outra causa de hipotireodismo e o tratamento de tumores da tireoide com iodo radioativo

**Hipotireoidismo congênito**

Retardo do crescimento e deficiência mental

Ex : síndrome de Pendred > causa bócio , surdez...

**Fármacos utilizados**

**Hipertireoidismo**

A cirurgia geralmente só é indicada quando a problemas relacionados a compressão da traqueia

Os fármacos não melhoram a exoftalmia

Iodo radioativo

I¹³¹

A radiação beta emitida exerce ação citotóxica e tem alcance curto tem meia vida de 8 dias e administrado em dose única, o efeito citotóxico ocorre em 1-2 meses e demora 3-4 meses para atingir o efeito máximo

Após o tratamento com iodo radioativo haverá hipotireoidismo sobretudo em pacientes com doença de graves, que será controlado com reposição de T4

O iodo radioativo não deve ser usado em crianças e gestantes

Outro uso desse fármaco e no tratamento de CA de tireoide

**Tioureilenos**

Compreende:

Carbimazol

Metimazol

Propiltiouracila

**Mecanismo de ação:**

Reduzem a liberação de hormônios tireodianos, tornando a taxa metabolica basal e a FC normal em 3-4 semanas

A indícios de que ele inibe a iodaçao

E a propiltiouracila além de reduzir a iodação reduz a desiodaçao de T4 em T3 nos tecidos perifericos nos tecidos periféricos

**Aspectos farmacocinéticos**

Todos via oral

Carbimazol > metimazol (metabolito ativo) meia vida de 6 a 15 horas

Apesar do seu efeito bioquímico se iniciar rapidamente, demora varias semanas para produzir respostas clinicas, pois além do estoque sanguíneo de T4 a tireoide tem grandes estoques do hormônio

Assim a propiltiouracila por seu efeito adicional tem seu efeito um poucos mais adiantado

O metimazol e a propiltiouracila atravessam a barreira placentária e são detectados no leite materno

Os tioureilenos podem se acumular na tireoide

**Efeitos adversos**

Raro e reversivel

Neutropenia (neutrófilos baixos)

Agranulocitose (redução dos leucócitos granulosos)

Erupções cutâneas são mais comuns (rasches)

Cefaleia náusea, náusea icterícia e dor articular

IODO/IODETO

Quando doses elevadas de iodo são administradas a pacientes com tireotoxicose, os sintomas desaparecem em 1-2 dias

Redução da secreção de hormônios

E por 10-14 dias redução da vascularização, tornando a tireoide menor e com consistência mais firme

V.O. solução de iodeto de potássio

Reduz a iodaçao da tireoglobulina por reduzir a produção de H2O2

Principal indicação: preparo dos pacientes para a ressecção cirúrgica da glândula e como parte do tratamento da crise tireotóxica grave ( tormenta tireoidiana)

Efeitos adversos

Raçoes alérgicas > angioedema ; erupções cutâneas ; febre medicamentosa

Lacrimejamento

Conjuntivite

Dor nas glândulas salivares

Sintomas de resfriado

Outros fármacos utilizados

Antagonistas beta adrenérgicos

São utilizados para retuzir alguns alguns sinais e sintomas como: taquicardia, tremores, aditaçao, arritmias

Usados no preparo de pacientes com tireotoxicose para cirurgia

E durante o tratamento inicial do hipertireoidismo, enquanto os tioureilenos e o iodo radioativo são utilizados no tratamento agudo do hiperteroidismo

Colírios com guanetidina

Um bloqueador noraadrenérgico que relaxa o musculo que faz a retração da pálpebra diminuindo a exoftalmia que não e reduzida pelos outros fármacos

Em casos de exoftalmia severa na doença de graves pode ser necessário uso de glicocorticoides ( predinisolona e hidrocortisona) ou descompressão cirúrgica

Hipotireoidismo

Se for por deficiência de iodo e tratada com iodeto

Não há formas de estimular a produção do hormônio assim o tratamento e com a administração de hormônios tireoidianos

Tiroxina (levotiroxina)

Tri-iodotironina ( liotironina )

Idênticos aos hormônios naturais

Tiroxina em forma de sal sódico e o fármaco de escolha 50-100 micrograma/dia

A ação da liotironina tem ação mais rápida mas menor duração, sendo reservados para emergências como o coma mixedematoso

Em casos de superdoses além do sinais e sintomas do hipertireoidismo pode ocorrer angina pectoris

Arritmias

Insuficiência cardíaca

Superdosagens menos intensa a longo prazo pode levar a osteoporose

Objetivos:

Qual a primeira indicação para tratamento de hipotireoidismo e porque?

Quais as indicações para uso dos tioureilenos?