

Modulações dos fármacos propranolol e tiroxina sobre os hormônios da tireóide

Drugs modulations as propranolol and thyroxine on thyroid hormones

Elisa Maria Dornellas Camara¹, Grace Mary Lima Souza²,
Maria Teresa Janssem de Almeida Catanho³ & Fernanda Maria Dornellas Camar⁴

RESUMO – O presente estudo avaliou se o uso de propranolol ou tiroxina, ou ainda ambos usados simultaneamente, altera os níveis sanguíneos de T_3 e T_4 em diferentes doses. Na coleta e análise dos dados foi utilizada a técnica de radioimunoensaio. Propranolol e sua combinação com T_4 , aumenta a concentração sanguínea de T_3 e T_4 em ratos adultos. O estudo estatístico foi realizado através do teste “estudante”. É sabido que T_2 é originada de T_3 , e ocorre a inibição da deiodização de T_4 e T_3 , entretanto não ocorre inibição da iodização de T_3 em T_2 . O tratamento com propranolol em ratos, altera os níveis sanguíneos de T_4 e T_3 , assim como com o uso de T_4 e propranolol. Foi observado que a iodização periférica de T_4 em T_3 , foi alterada com o uso de propranolol como demonstrado nos gráficos.

PALAVRAS-CHAVE – Propranolol, triiodotironina, tiroxina, radioimunoensaio.

SUMMARY – The present study evaluated whether the treatment with drugs like single propranolol and single thyroxine or both together change the T_3 and T_4 blood levels in different doses. To obtain and analyzing these data it was used the Radioimmunoassay technique (RIA). Propranolol and its combination with T_4 increase the T_3 and T_4 blood levels in adult rats. The statistic study was made through the “Student Test”. It was known that T_2 comes from T_3 when happens the deionization of T_4 in T_3 , however there isn't iodination inhibition from T_3 in T_2 . The treatment with single propranolol, in rats, leads a changing in the T_4 and T_3 blood levels, as well with T_4 and propranolol. It was observed that peripheral iodination of T_4 in T_3 changed with propranolol, as showed in the graphics.

KEYWORDS – Propranolol, triioditironine, thyroxine, radioimmunoassay.

INTRODUÇÃO

Os efeitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos dos hormônios da tireóide são medidos através de T_3 , a maior parte dele é produzido pela deiodinação de T_4 em T_3 . Tal reação é catalisada por duas classes distintas de enzimas através das suas distribuições nos diversos tecidos do organismo, seus papéis fisiológicos, e suas sensibilidades para Propiltiuracil (PTU). A enzima tipo 5' deiodinase (5'-DI) produz a maior parte do T_3 plasmático em ratos. Os baixos níveis de T_3 plasmático estão associados com a diminuição ou supressão da atividade da segunda classe enzimática citada acima, a saber: 5'-monodeiodinase em relação a não deiodinação de T_4 em T_3 no fígado segundo PANGARO & *et al.*⁽⁷⁾.

CHOPRA⁽³⁾ demonstrou que os hormônios da tireóide aumentam o RNAm da enzima tipo 5' DI ao nível do fígado e rim. Além disso, esse achado foi confirmado através de medidas desta enzima nos órgãos acima, usando uma metodologia bastante específica, RIA, para a enzima em questão. BERRY & *et al.*⁽²⁾. BERRY & *et al.*⁽¹⁾ em 1991 demonstraram, enfatizando o trabalho anterior, que pacientes com carcinoma da tireóide aumentaram a conversão de T_4

para T_3 , o que leva a um aumento de T_3 na circulação sem causar hipertireoidismo.

Em nosso estudo observamos que a deiodinação de T_4 em T_3 mudou com os diferentes fármacos utilizados, propranolol e tiroxina. Concordamos com os autores acima. Nossa metodologia já pronunciada é extensamente usada de maneira universal, até os dias atuais, por exemplo, KIM & *et al.*⁽⁴⁾, os quais mostraram a importância do RIA. SANTINI & CHOPRA⁽⁸⁾ mostraram um tipo de RIA para a iodothyronine 5' monodeiodinase.

MATERIAL E METODOLOGIA

Primeiramente o hipertireoidismo foi induzido pela administração de T_4 , a qual foi dissolvida em etanol a 99%, adicionando-se um pequeno volume de NaOH a 25% e diluído 33x, adicionando-se NaCl a 0,9%, para obter uma solução de 1mg/ml. Os fármacos foram administrados por via intraperitoneal durante 4 dias seguidos. Esse período faz juz à farmacocinética e farmacodinâmica da tiroxina. Esse tratamento resulta num moderado hipertireoidismo. Tais animais foram designados como hipertireóides. Além disso, ratos normais, todos do tipo adultos Wistar, foram

Aceite em 22/5/2009

¹Biomédica, Mestre em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco

²Farmacêutica, Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco. (*in memoriam*)

³Professor Adjunto, Departamento de Biofísica e Radiobiologia da Universidade Federal de Pernambuco.

⁴Química, Mestre em Energia Nuclear pelo Departamento de Energia Nuclear da Universidade Federal de Pernambuco.

tratados intraperitonealmente com solução salina por também 4 dias consecutivos. São os ditos “controle”. Um grupo deles foi tratado com propranolol em doses padrão de 10, 30 e 60mg/kg respectivamente, e outro grupo com propranolol e tiroxina concomitantemente.

Posterior a última administração de fármacos os animais foram decapitados e o sangue coletado com a finalidade de medir os níveis sanguíneos dos hormônios da tireóide, T_3 e T_4 . A decaptação foi a metodologia usada para desprezar os animais, considerando o metabolismo irreversível dos mesmos após várias administrações de fármacos, seguindo as normas éticas para tal.

Os equipamentos usados Gamma Coat para RIA foi importado dos USA, sendo o meio pelo qual medimos os níveis hormonais, além de banho-maria, refrigeradores, centrífugas oriundos do Brasil e Alemanha.

Estatisticamente, os resultados introduzidos nesse trabalho foram mensurados por médias, desvio-padrão e as médias de erros padrões. Outrossim, o nível de significância foi determinado através do Teste Student, considerando a significância ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

Os resultados mostram o quantitativo de T_3 e T_4 no sangue de ratos tratados com T_4 e propranolol, separados e conjuntamente, em relação ao grupo controle.

A **Figura 1** mostra que quando o T_4 é administrado em ratos, por 4 dias consecutivos, observa-se um aumento de 175% do T_3 em relação ao grupo controle. Todavia, a administração isolada de propranolol, em doses de 10, 30 e 60mg/kg, mostraram um aumento de 50%, 63% e 97% respectivamente em relação ao grupo controle.

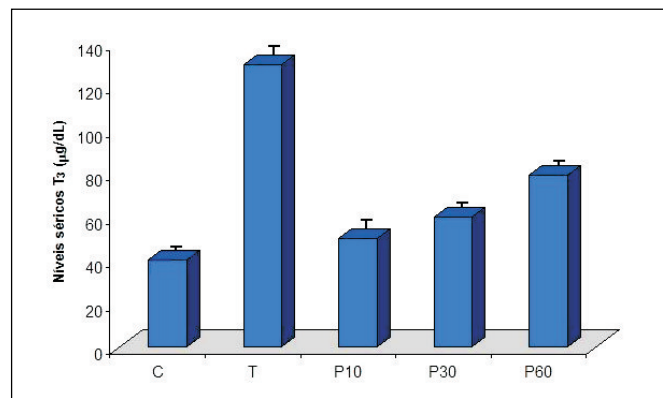


FIG 1 - Determinação dos níveis sanguíneos de T_3 ($\mu\text{g/dL}$) em ratos, depois do tratamento com tiroxina (T) e propranolol (P) em doses de 10mg/Kg (P10), 30mg/Kg (P30) e 60mg/Kg (P60) por 4 dias consecutivos, comparando com os indivíduos controle (C). Os resultados são as médias dos testes usando $n=5-10$ animais por grupos ($p \leq 0,05$).

Nós observamos que o T_4 , obviamente, aumenta o nível de T_4 no sangue de ratos normais, isto é, sem nenhum distúrbio orgânico, quando comparado ao grupo controle. A percentagem aumentada foi de 223% e a ação do propranolol isolado não modificou o nível de T_4 total significativamente quando comparado ao grupo controle, T_4 total = T_4 livre + T_4 ligado a proteínas plasmáticas. (**Figura 2**).

Em outro estudo, a **Figura 3** mostra o seguinte resultado quando o T_4 (25 $\mu\text{g/kg}$) e o propranolol (10mg/kg) são, concomitantes, administrados, por 4 dias consecutivos, via intraperitoneal. Ocorre um aumento de 57% do nível no sangue de T_3 se comparado ao grupo controle. Por outro

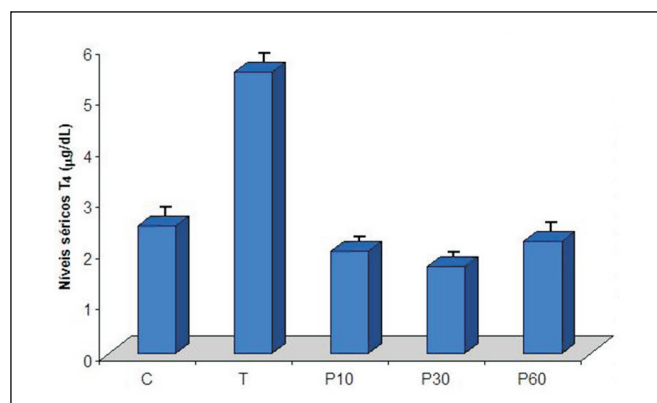


FIG 2 - Determinação dos níveis sanguíneos de T_4 total ($\mu\text{g/dL}$) em ratos, depois do tratamento com tiroxina (T) e propranolol (P) em doses de 10mg/Kg (P10), 30mg/Kg (P30) e 60mg/Kg (P60) por 4 dias consecutivos, comparando com os indivíduos controle (C). Os resultados são as médias dos testes usando $n=5-10$ animais por grupos ($p \leq 0,05$).

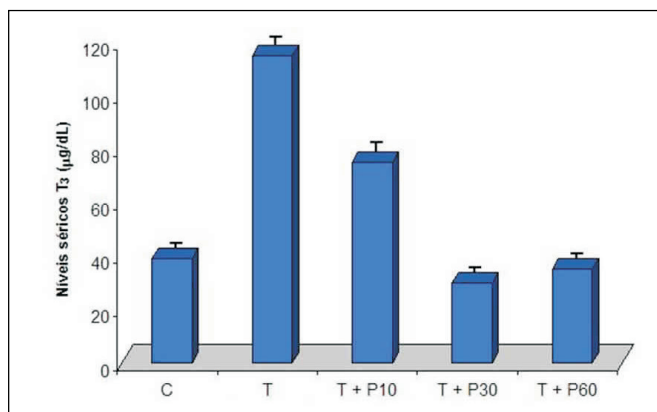


FIG 3 - Determinação dos níveis sanguíneos de T_3 ($\mu\text{g/dL}$) em ratos, depois do tratamento com tiroxina (T) associado ao propranolol (P) em doses de 10mg/Kg (T + P10), 30mg/Kg (T + P30) e 60mg/Kg (T + P60) por 4 dias consecutivos, comparando com os indivíduos controle (C). Os resultados são as médias dos testes usando $n=5-10$ animais por grupos ($p \leq 0,05$).

lado, a administração de ambos, T_4 (25 $\mu\text{g/kg}$) e propranolol em doses de 30 e 60mg/kg, mostra que não existe uma significativa diferença do nível sanguíneo de T_3 em comparação ao grupo de animais controle.

Podemos observar que T_4 exógeno aumenta os níveis fisiológicos do próprio T_4 , quando estar associado ao propranolol em doses de 10, 30 e 60mg/kg para aproximadamente 47,9%, 48,8% e 49,5%, respectivamente, quando comparado aos animais não tratados. (**Figura 4**).

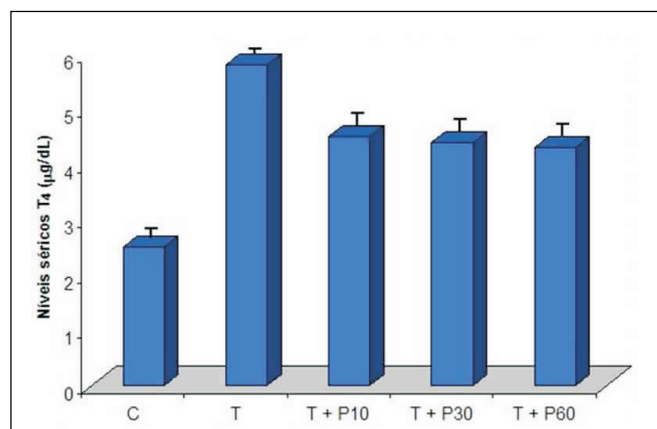


FIG 4 - Determinação dos níveis sanguíneos de T_4 total ($\mu\text{g/dL}$) em ratos, depois do tratamento com tiroxina (T) associado ao propranolol (P) em doses de 10mg/Kg (T + P10), 30mg/Kg (T + P30) e 60mg/Kg (T + P60) por 4 dias consecutivos, comparando com os indivíduos controle (C). Os resultados são as médias dos testes usando $n=5-10$ animais por grupos ($p \leq 0,05$).

DISCUSSÃO

Podemos, através deste trabalho, concluir que o T_4 exógeno altera o nível sanguíneo de T_3 e T_4 após o segundo dia de tratamento em ratos, o que já era de se esperar. Isso é mais óbvio ainda para os níveis de T_4 . O presente resultado demonstra que a administração de propranolol associado à T_4 , via intraperitoneal, em ratos Wistar adultos, por 4 dias de tratamento, leva a uma redução basal, dependendo da dose de propranolol, dos níveis de T_3 no sangue, (Figura 3). Nós sugerimos que a periférica deiodinação de T_4 em T_3 foi provavelmente diminuída, considerando uma menor dose administrada de propranolol associado, conjuntamente, com T_4 , ocorre que os níveis de T_3 aumentam significativamente quando análogo ao controle. Nós também observamos aumento de T_4 no sangue. Quando apenas propranolol foi administrado, os níveis de T_4 no sangue não foram aumentados significativamente.

CONCLUSÃO

Nossos dados mostram que a administração apenas de propranolol provoca um aumento nos níveis sanguíneos de T_3 , assim como a administração de propranolol e T_4 concomitante produz um aumento dos níveis sanguíneos de T_4 em ratos de acordo com MARSHALL & *et al.*⁽⁶⁾ e KLEIN⁽⁵⁾. Desta forma, deve-se evitar o uso de propranolol no tratamento de pacientes hipertireóides. Daí o tratamento efetivo para hipertireoidismo, por exemplo, através de fármacos anti-tireóides, antagonistas β -adrenérgicos não seletivos (propranolol), iodo inorgânico, terapia com radiodina estão disponíveis no comércio, mas não são perfeitos. De quaisquer formas, nossa opinião na indicação do propranolol para o hipertireoidismo, paradoxalmente, faz-se efetiva. Em especial, considerando o aperfeiçoamento cardíaco, que foi outro estudo já publicado nesta revista por nossa equipe.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Departamentos de Farmácia, Biofísica e Farmacologia da Universidade Federal de

Pernambuco (UFPE), assim como o órgão de fomento que custeou esse trabalho, a CAPES. Bem como a aquisição dos kits radioativos importados dos USA para medições hormonais por meio do orçamento oriundo do Departamento de Energia Nuclear. O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Biossegurança da UFPE e os estudos foram realizados em animais de acordo com normas éticas.

Ressaltamos uma singela homenagem à Dra. Grace Mary (*in memoriam*) que muito contribuiu para esse tão modesto trabalho, transformando-o e aperfeiçoando-o em grandioso. Obrigada Dra. Grace Mary, de suas colegas Elisa Dornellas e Teresa Janssem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERRY, M.J.; BANU, L. & LARSEN, P.R. Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. *Nature*. 1991 349:438-40.
2. BERRY, M.J.; KATES, A.L. & LARSEN, P.R. Thyroid hormoneregulates type I deiodinase messenger RNA in rat liver. *Mol. Endocrinol.* 1990 4:743-48.
3. CHOPRA, I.J. A radioimmune for the measurement of 3,3'-diiodothyronine sulfate: studies in thyroidal and non thyroidal diseases, pregnancy and fetal neonatal life. *Metabolism*. 2004 53(4): 538-43.
4. KIM, B.W.; DANIELS, G.H.; HARRISON, B.J & *et al.* Overexpression of type II iodothyronine deiodinase in follicular carcinoma as a cause of low circulating free thyroxine levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 88(2):594-98.
5. KLEIN, I. Thyroxine-induced cardiac hypertrophy time course of development and inhibition by propranolol. *Endocrinology*. 1988 123: 203-10.
6. MARSHALL, N.J.; BORCKE, S.V. & MALAN, P.G. Studies on inhibition of TSH stimulation of adenylcyclase activity in thyroid plasma membrane preparations by propranolol. *Endocrinology*, 1975 96:1513-19.
7. PANGARO, L.; BURMAN, K.D; WARTOFSKY, L. & *et al.* Radioimmunoassay for 3,5-Diiodo-thyronine and evidence for dependence or conversion from 3,5,3'-triiodothyronine. *J. Clin. Endoc. Metab.*, 1979 50 (6): 1075-81.
8. SANTINI, F. & CHOPRA, I.J. A radioimmunoassay of rat type I iodothyronine 5' monodeiodinase. *Endocrinology*. 1992 131:2521-26.

Endereço eletrônico
Elisa Maria Dornellas Camara
E-mail: elisadornellas@hotmail.com