

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**ANDRESSA BORNSCHEIN**

**ALTERAÇÕES HORMONAIS E ECOCARDIOGRÁFICAS ASSOCIADAS A DOSE  
SEMANAL DE LEVOTIROXINA NO TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO  
PRIMÁRIO**

**CURITIBA  
2010**

**ANDRESSA BORNSCHEIN**

**ALTERAÇÕES HORMONAIS E ECOCARDIOGRÁFICAS ASSOCIADAS A DOSE  
SEMANAL DE LEVOTIROXINA NO TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO  
PRIMÁRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do grau acadêmico de mestre.

Orientador(a): Prof. Dra. Gisah Amaral de Carvalho

**CURITIBA  
2010**

*"Ninguém é tão grande que não possa aprender,  
nem tão pequeno que não possa ensinar."*

*(Blaise Pascal)*



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA - MESTRADO E DOUTORADO



## DECLARAÇÃO

**Declaro**, para fins curriculares que **ANDRESSA BORNSCHEIN**, apresentou e defendeu, com aprovação pela banca examinadora, a dissertação intitulada: "ALTERAÇÕES HORMONAIS E ECOCARDIOGRÁFICAS ASSOCIADAS À DOSE SEMANAL DE LEVOTIROXINA NO TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO", do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde – **Mestrado e Doutorado**, desta Universidade. Nesta ocasião, foi recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de *Mestre em Medicina Interna*, com a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 13 de dezembro de 2.010.

Professor Dr. **Helio Afonso Ghizoni Teive**  
Coordenador do Programa

## AGRADECIMENTOS

Com o término deste projeto e o início de um novo caminho, gostaria de proferir alguns agradecimentos...

... à toda equipe do Curso de Pós-Graduação do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, com especial atenção às Sras. Valeria e Lúcia, pela boa vontade e disponibilidade que sempre demonstraram...

...à família “SEMPR”, que de uma maneira ou de outra sempre se fizeram presentes em cada passo dessa jornada...

...à duas pessoas muito especiais: Dr. César e Dra. Vitória, grandes amigos e incentivadores, que abriram portas para compartilhar suas experiências profissionais e de vida, me ajudando a crescer como médica, pesquisadora e ser humano...

...à minha orientadora, Dra. Gisah Amaral de Carvalho, que sempre se mostrou presente, despendendo seu tempo e conhecimento para fazer deste projeto uma realidade...

...a um dos mais queridos professores do SEMPR, Dr. Hans Graf, por compartilhar seus conhecimentos e experiências...

...ao colega Gilberto Jorge da Paz Filho, que desde o início contribuiu com sua experiência e amizade...

...aos meus colegas de residência, Camila, Luiz Gustavo e Sônia e, especialmente, Andréa e Ricardo, pelo apoio e amizade em todos os momentos...

...à um grupo bastante especial, que esteve por trás de tudo o que realizamos: laboratório Sanofi-Aventis, por incentivar o crescimento científico e se fazer presente nesta pesquisa, fornecendo toda a medicação necessária; à pessoa do Dr. Mauro Scharf, o qual, à frente do Laboratório Frischmann Aisengart, proporcionou a realização de todos os exames laboratoriais; ao Dr. Admar Souza, o qual disponibilizou tempo e sua equipe de ecocardiografistas para realizar a avaliação ecocardiográfica dos pacientes...

...aos meus pacientes, muito obrigada pela paciência, confiança e receptividade, representando a peça fundamental para o desenvolvimento deste projeto...

... à minha família, especialmente meus pais, agradeço por tudo que sou hoje; aos meus irmãos, pela nossa amizade; ao meu namorado, pela amizade, carinho e certeza de que tudo vai dar certo.

## RESUMO

Ao contrário do que se imagina, o tratamento do hipotireoidismo nem sempre é uma missão fácil. Muitos fatores podem interferir no seu sucesso, como horário para o uso de  $LT_4$ , jejum, uso diário e contínuo, interferência de outras medicações, bem como aderência dos pacientes. Por este motivo muito tem se estudado com o objetivo de buscar estratégias terapêuticas que melhorem a aderência ao tratamento. O objetivo do presente estudo foi avaliar a terapia com levotiroxina semanal, comparando-a com o uso diário, e as possíveis repercussões cardiovasculares da dose elevada de  $LT_4$ . Conduziu-se um estudo prospectivo experimental prospectivo, envolvendo 14 pacientes com hipotireoidismo primário, compensados com tratamento prévio. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos de acordo com o regime terapêutico instituído - dose diária ou semanal, o qual foi mantido por 6 semanas, quando houve inversão dos grupos, ou seja, o grupo que estava utilizando dose diária passou a utilizar dose semanal e vice-versa. A função tireoidiana foi avaliada antes, 2 e 4 horas a  $LT_4$  e após 6 semanas. Avaliação ecocardiográfica foi realizada antes e após 4 horas da  $LT_4$ . A análise estatística demonstrou eficácia semelhante na manutenção da estabilidade hormonal, com valores de TSH similares antes e após as 6 semanas. Foi observado um pico de  $T_4L$  na 2ª e 4ª hora após a  $LT_4$ , o qual foi justificado pela curva de absorção da mesma. Os níveis de  $TT_3$  se mantiveram estáveis em praticamente todos os pacientes, havendo diferença estatística apenas em um dos dois grupos que utilizou a dose semanal, mas seus níveis se mantiveram dentro dos valores de normalidade em todo período. Não foi observada repercussão cardiovascular com uso de dose elevada de  $LT_4$ , bem como não foram observadas manifestações clínicas da mesma. Os dados da literatura são favoráveis ao uso de  $LT_4$  em esquemas alternativos, como intervalos maiores de que 24 horas e com doses maiores do que a média de 1,3mcg/Kg/dia. Nosso estudo sugere esta estratégia para casos selecionados de pacientes descompensados devido às dificuldades de tratamento, e que não apresentem fatores de risco cardiovascular, uma vez que estes não foram avaliados em nosso grupo. Sugere-se também a reavaliação frequente da função tireoidiana para ajuste adequado da dose, a qual deverá ser individualizada para cada paciente.

Palavras-chave: Tireóide. Hipotireodismo. Levotiroxina. Dose semanal. Aderência

## ABSTRACT

Instead what most people may think, the treatment of hypothyroidism is not always an easy task. Many factors can interfere with success, such as fasting, how to schedule the use of levothyroxine, its daily and continuous use, interference from other medications and patient adherence. For this reason, much has been researched with the goal of finding treatment strategies for improving adherence to treatment. The aim of this study was to evaluate weekly therapy with levothyroxine, comparing it to its daily use, and to analyze possible cardiovascular effects of high doses of the hormone. We conducted a prospective trial study involving 14 patients with primary hypothyroidism compensated with previous treatment. Patients were randomized into two groups according to treatment regimen - daily or weekly. This was maintained for 6 weeks, when there was a switch in groups, ie, the group that was using daily levothyroxine begun its weekly use, and vice versa. Thyroid function was evaluated before, 2 and 4 hours after levothyroxine ingestion for accessing acute effects of the drug. This was also done after 6 weeks, which enabled us to access efficacy. Echocardiographic evaluation was performed before and after 4 hours of levothyroxine ingestion. Statistical analysis showed similar efficacy in maintaining hormone stability, which was evaluated by TSH levels. We observed a peak of  $T_4L$  in the second and fourth hours after intake, which was justified by the drug's absorption curve.  $TT_3$  levels were stable in almost all patients, with statistical difference in only one of the two groups that used the weekly dose, but levels remained within normal values throughout the period. Cardiovascular effect was not observed with the use of high dose of levothyroxine, and there were no cardiac clinical manifestations. Literature data is favorable to the use of levothyroxine in alternative schemes, such as longer intervals of 24 hours and at higher doses than the average of 1.3 mcg / kg / day. Our study supports this strategy for selected cases of decompensated patients due to difficulties in treatment, and who have no cardiovascular risk factors, since these were not assessed in our group. It also suggests frequent reassessment of the thyroid function for proper adjustment of the dose, which should be individualized for each patient.

Key-words: Thyroid. Hypothyroidism. Levothyroxine. Weekly dose. Adhesion.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	ESQUEMA DO EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO-TIREOIDIANO .....	21
FIGURA 2	VIAS DE DEIODINAÇÃO DO METABOLISMO DO HORMÔNIO TIREOIDIANO.....	22
FIGURA 3	DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DA ATIVAÇÃO E INATIVAÇÃO DO HORMÔNIO TIREOIDIANO.....	25
FIGURA 4	DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS CLÍNICAS E SUBCLÍNICAS.....	29
FIGURA 5	DISTRIBUIÇÃO DO TSH SÉRICO DE ACORDO COM O SEXO E A IDADE EM UMA POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA E EM UMA POPULAÇÃO SEM FATORES DE RISCO.....	32
FIGURA 6	PROPOSTA DE NOVOS VALORES DE REFERÊNCIA DE NORMALIDADE PARA O TSH SÉRICO.....	34
FIGURA 7	COMPONENTES HEMODINÂMICOS DO DÉBITO CARDÍACO.....	38
FIGURA 8	O CICLO CARDÍACO.....	48
FIGURA 9	DESENHO ESQUEMÁTICO DA CONSTRUÇÃO DO ESTUDO.....	63
FIGURA 10	VALORES DE TSH NO G1.....	76
FIGURA 11	CURVA DE EVOLUÇÃO DOS VALORES DE $T_4L$ NO G1d vs. G1s	75
FIGURA 12	CURVA DE EVOLUÇÃO DOS VALORES DE $TT_3$ NO G1d vs. G1s.....	77
FIGURA 13	VALORES DE TSH NO G2.....	80
FIGURA 14	CURVA DE EVOLUÇÃO DOS VALORES DE $T_4L$ NO G2d vs. G2s	81
FIGURA 15	CURVA DE EVOLUÇÃO DOS VALORES DE $TT_3$ NO G2d vs. G2s.....	82



## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	FUNÇÃO CARDÍACA E HEMODINÂMICA NO HIPERTIREOIDISMO.....	42
TABELA 2	PARÂMETROS AVALIADOS ATRAVÉS DE ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO.....	44
TABELA 3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	59
TABELA 4	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	61
TABELA 5	CARACTERÍSTICAS BASAIS.....	67
TABELA 6	CARACTERÍSTICAS DE G1D DE G2S.....	70
TABELA 7	CARACTERÍSTICAS G1S E G2D.....	72
TABELA 8	G1D vs. G1S.....	74
TABELA 9	G2S vs. G2D.....	79

## LISTA DE ABREVIATURAS

HP	Hipotireoidismo primário
T <sub>4</sub>	Tetraiodotironina
T <sub>3</sub>	Triiodotironina
TSH	Hormônio tireotrófico ou Tireoestimulante
LT <sub>4</sub>	Levotiroxina
T <sub>4</sub> L	Tetraiodotironina livre
<i>H.pylori</i>	Helicobacter pylori
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
D1	Deiodinase 1
D2	Deiodinase 2
D3	Deiodinase 3
T <sub>3</sub> r	Triiodotironina reversa
T <sub>2</sub>	Diiodotironina
PTU	Propiltiuracil
RE	Retículo Endoplasmático
TBG	Globulina ligadora de tiroxina
TTR	Transtirretina
MCT8	Transportador monocarboxilado 8
OATP1C1	Polipeptídeo orgânico aniônico de transporte tipo 1C
SNC	Sistema Nervoso Central
RT	Receptor do hormônio tireoidiano
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
TRE	Elementos Responsivos ao Hormônio Tireoidiano
IAM	Infarto do miocárdio
LDL	Colesterol de baixa densidade
TG	Triglicerídeos

CPK	Creatinofosfoquinase
LDH	Desidrogenase láctica
PRL	Prolactina
LH	Hormônio luteinizante
FSH	Hormônio Folículo-estimulante
ADH	Hormônio anti-diurético
PTH	Paratormônio
DM	Diabetes Mellitus
T <sub>3</sub> L	Triiodotironina livre
DC	Débito Cardíaco
SV	Volume de ejeção
SV/PP	Relação entre volume de ejeção e pressão de pulso
PAM	Pressão arterial média
SVR	Resistência vascular periférica
FC	Frequência cardíaca
MHC	Cadeia pesada de miosina
ATP'ase	Enzima de adenina trifosfato
SERCA2a	Enzima do retículo sarcoplasmático cálcio-ATP
Ca	Cálcio
V1	Proteína contráctil cardíaca tipo 1
V2	Proteína contráctil cardíaca tipo 2
V3	Proteína contráctil cardíaca tipo 3
Na	Sódio
K	Potássio
PAD	Pressão arterial diastólica
RAA	Renina-angiotensina-aldosterona
VE	Ventrículo esquerdo
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
FA	Fibrilação Atrial

ATA	American Thyroid Association
QTc	Intervalo eletrocardiográfico entre as ondas Q-T
PPE	Período de pré-ejeção
PAS	Pressão arterial sistólica
PP	Pressão de pulso
SV/PP	Relação entre o volume de ejeção e a pressão de pulso
TCIV	Tempo de contração isovolumétrica
TEA	Tempo de ejeção aórtica
PPE/TEA	Relação entre a período de pré-ejeção e o tempo de ejeção
SHBG	Proteína ligadora dos hormônios sexuais
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
UFPR	Universidade Federal do Paraná
LHRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
D0	Dia “zero”
G1d	Grupo 1 com uso de dose diária
G1s	Grupo 1 com uso de dose semanal
G2s	Grupo 2 com uso de dose semanal
G2d	Grupo 2 com uso de dose diária
D42	42º dia
D84	84º dia
CV ou IC	Intervalo de confiança
HC-UFPR	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
SD	Desvio padrão
n	número
vs.	versus

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Por cento
µg/kg	Micrograma por quilo de peso
µg	Micrograma
<b>!Unexpected End of Formula</b>	Igual à
mUI/L	Micro unidade internacional por litro
±	Mais ou menos
¼	Um quarto
>	Maior que
<	Menor que
bpm	Batimentos por minuto
mseg	milisegundo
L/min	Litro por minuto
ml	mililitro
ml/m <sup>2</sup>	Mililitro por metro quadrado
ms	milisegundos
µg/kg/dia	micrograma por quilograma de peso por dia
Kg	Quilograma
®	Marca registrada
≤	Menor ou igual
Ng/dl	Nanograma por decilitro

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>20</b>
2.1 A TIREÓIDE E A FUNÇÃO TIREOIDIANA.....	20
2.2 OS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA.....	25
2.2.1 Hipotireoidismo.....	26
2.2.2 Hipertireoidismo.....	27
2.2.3 Disfunções Tireoidianas Mínimas.....	28
2.2.4 Avaliação Laboratorial Dos Distúrbios Tireoidianos.....	31
2.3 EFEITOS DO HORMÔNIO TIREOIDIANO SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	37
2.3.1 Conceitos Importantes.....	37
2.3.2 Mecanismos de Ação do Hormônio Tireoidiano Sobre o Sistema Cardiovascular.....	38
2.3.3 Avaliação Morfológica e Funcional da Tireotoxicose Sobre o Sistema Cardiovascular.....	41
2.3.4 Correlação laboratorial da Tireotoxicose Cardiovascular.....	49
2.4 O TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO.....	49
2.4.1 Dificuldades No Tratamento do Hipotireoidismo.....	50
2.4.2 Novas Opções De Tratamento Do Hipotireoidismo.....	52
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>57</b>
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	57
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	57

<b>4 PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>58</b>
4.1 CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA.....	58
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DA PESQUISA.....	58
4.3 METODOLOGIA.....	60
4.3.1 Avaliação Clínico-Laboratorial Inicial.....	61
4.3.2 Tratamento Específico Com LT <sub>4</sub> E Monitorização.....	62
4.3.3 Seguimento.....	63
4.3.4 Acompanhamento e critérios de exclusão durante o estudo.....	63
4.3.5 Especificações técnicas.....	64
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	65
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>67</b>
5.1 CARACTERÍSTICAS BASAIS.....	67
5.2 AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO NOS GRUPOS.....	68
5.2.1 Análise Do Primeiro Período de 6 Semanas (D0 à D42): G1d e G2s.....	68
5.2.2 Análise Do Segundo Período de 6 Semanas (D42 à D84): G1s e G2d...	70
5.2.3 Avaliação do G1 Com os diferentes Tipos de Tratamento.....	73
5.2.3.1 Avaliação hormonal.....	74
5.2.3.2 Avaliação hemodinâmica.....	77
5.2.3.3 Avaliação clínica.....	78
5.2.4 Avaliação do G2 Com Os diferentes Tipos de Tratamento .....	78
5.2.4.1 Avaliação hormonal.....	80
5.2.4.2 Avaliação hemodinâmica.....	82

5.2.4.3 Avaliação clínica.....	83
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>84</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>93</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>95</b>
<b>9 APÊNDICES.....</b>	<b>100</b>



## 1 INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo primário (HP) caracteriza-se pela falência das células foliculares tireoidianas em produzir e secretar os hormônios tireoidianos: tiroxina ( $T_4$ ) e triiodotironina ( $T_3$ ) (1). Atualmente, representa a deficiência hormonal orgânica mais comum. É uma patologia de elevada prevalência, afetando mais de 10.000.000 de norte-americanos e acometendo 4 a 10% da população geral (2), chegando até 19,1% aos 75 anos ou mais (3).

A síndrome compromete o organismo de uma forma global, daí a variedade com a qual pode se manifestar: astenia, sonolência, intolerância ao frio, pele seca, hiporreflexia profunda, anemia, edema facial e bradicardia. Entretanto, muitos pacientes podem ser assintomáticos ou ainda oligossintomáticos (3). Sintomas psiquiátricos também podem se manifestar, como depressão, demência, mudança de personalidade e, raramente, franca psicose. Dislipidemia tem sido descrita e pode contribuir para acelerada aterosclerose. Assim, o hipotireoidismo pode implicar efeitos profundamente deletérios para vários sistemas e, se não tratado, torna-se uma condição potencialmente fatal (3).

A secreção do hormônio tireotrófico ou tireoestimulante (TSH) pela hipófise é extremamente sensível e responsiva a pequenas variações nas concentrações plasmáticas de hormônios tireoidianos livres. Desta forma, a dosagem sérica do TSH é considerada um dos instrumentos mais específicos e confiáveis no diagnóstico e monitorização do tratamento dos pacientes portadores de HP.

O tratamento do HP consiste habitualmente do uso de levotiroxina ( $LT_4$ ), administrada em uma dose única diária. Os objetivos primordiais do tratamento com a  $LT_4$  visam à normalização das manifestações clínicas, ao restabelecimento do bem-estar físico e mental, com a manutenção dos níveis séricos do TSH e dos hormônios tireoidiano nos limites de normalidade (4).

A dose média de  $LT_4$  requerida para adultos é de aproximadamente 1,0 a 1,7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  por dia, em média 1,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , e a terapia deve ser mantida indefinidamente na maioria dos pacientes (5-7).

A eficácia da terapia de reposição depende da absorção adequada da  $LT_4$  administrada por via oral. Da dose ingerida, 60 a 80% serão absorvidos no jejuno e íleo (8), com pico de absorção após 120 minutos (9). A absorção da droga pode ser

afetada por diversas condições, como idade do paciente, síndromes disabsortivas e certas condições (doenças do intestino delgado, como doença celíaca, cirurgias de *by-pass* jejuno-ileal ou de ressecção, cirrose) e por algumas drogas, como sulfato ferroso, carbonato de cálcio, sequestradores de ácido biliar, antiácidos feitos a partir de hidróxido de alumínio e sucralfate, poliestireno sulfonado de sódio, colestipol, colestiramina e raloxifeno (8). Outras drogas também podem interferir com o seu metabolismo, caso dos anti-convulsivantes em geral (carbamazepina, hidantal, fenobarbital) (5-7,10). A Amiodarona, além de apresentar potencial para levar à tireoidite, também inibe competitivamente a conversão periférica de  $T_4$  em  $T_3$ , devendo sempre ser lembrada ao avaliar pacientes em tratamento para o hipotireoidismo. Por estes motivos, a  $LT_4$  deve ser ingerida com um intervalo mínimo de três a quatro horas até o uso de outras medicações (5-7).

Pacientes com prejuízo na secreção ácida estomacal (gastrite atrófica, infecção pelo *H. pylori*, uso de inibidor de bomba de prótons) requerem aumento de dose de  $LT_4$ , sugerindo que a secreção ácida normal é necessária para absorção efetiva da  $LT_4$  (5). Além disso, já se demonstrou que dietas com alto conteúdo de fibras também interfere na absorção da  $LT_4$ , levando à necessidade de maiores doses (11).

Atualmente é consenso que a  $LT_4$  deve ser usada em jejum, prática rotineira aplicada nos consultórios médicos e preconizada pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (7). Consensos de outras sociedades não enfatizam a necessidade de jejum (6,12) assim como o mesmo não é recomendado pelos fabricantes das principais marcas comercializadas no Brasil (Puran  $T_4$ ®, Euthyrox®, Syntroid®) em suas bulas (13). Estes orientam apenas o uso longe das refeições, entre uma hora antes ou 2 horas após as mesmas. Sabe-se que a absorção de  $LT_4$ , habitualmente em torno de 80%, cai para 40 a 60% quando ingerida com alimentação, especialmente aquelas ricas em fibras (14-16).

Muitos paciente têm menor aderência à terapia de reposição com  $LT_4$  devido a diversos fatores, como a necessidade de jejum, uso diário e contínuo, impossibilidade de uso conjunto com algumas medicações, bem como fatores sócio-econômicos (17).

Alguns estudos têm obtido sucesso ao comparar o tratamento do hipotireoidismo com  $LT_4$  em doses mais elevadas e em intervalos maiores do que 24h, bem como em horários alternativos ao jejum (15,18-20). Entretanto, apenas um

estudo randomizado avaliando os efeitos cardiovasculares de dose elevada de  $LT_4$  foi realizado (21), o qual demonstrou eficácia semelhante ao tratamento padrão e sem repercussões hemodinâmicas sugestivas de tireotoxicose.

Para avaliar a segurança e eficácia do uso de  $LT_4$  em dose semanal, melhorando assim a aderência dos pacientes ao tratamento e consequente melhora da morbidade, sugerimos a reposição com dose cumulativa e única, semanalmente. Como o sistema cardiovascular é bastante sensível aos efeitos do hormônio tireoidiano, principalmente em doses elevadas, o mesmo foi o principal alvo avaliado com este estudo.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 A TIREÓIDE E A FUNÇÃO TIREOIDIANA

A glândula tireóide normalmente produz dois hormônios, o  $T_4$  e o  $T_3$ . Como em todos os seres vivos vertebrados, o  $T_4$  é o principal hormônio produzido e secretado (15), o que corresponde a aproximadamente  $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ , ou 100 a  $125 \mu\text{g}$  de  $T_4$  por dia, representando 100% do  $T_4$  circulante. O  $T_4$  é um pró-hormônio, o qual é convertido para a sua forma ativa, o  $T_3$ , nos tecidos periféricos, principalmente no fígado. Esta conversão periférica é a responsável pela produção da maior parte do  $T_3$  corporal, cerca de  $32 \mu\text{g}$ , ou 80% do  $T_3$ , sendo o restante produzido e secretado diretamente pela tireóide (1,8). Em situações nas quais a tireóide está hiperestimulada, a taxa de produção de  $T_3$  pode ser um pouco maior do que o habitual (15). A cinética do metabolismo do  $T_3$  difere do  $T_4$  pois o  $T_3$  apresenta afinidade 10 a 15 vezes menor pelas proteínas transportadoras séricas (*thyroid binding globulins* - TBG). Desta forma, 0,3% do  $T_3$  circulante encontra-se na forma ativa de  $T_3$  livre ( $T_3\text{L}$ ), contra 0,02% do  $T_4$  ( $T_4$  livre -  $T_4\text{L}$ ). A meia-vida do  $T_4$  sérico é estimado em 6,7 dias e do  $T_3$  em 0,75 dia (21).

A função tireoidiana encontra-se sob o controle do eixo hipotalâmico-hipofisário, através da secreção de hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e o hormônio tireostimulante (TSH), respectivamente. O TSH exerce papel fundamental no estímulo ao desenvolvimento do folículo tireoidiano, bem como na produção e secreção dos hormônios tireoidianos. Estes, por sua vez, são essenciais para a manutenção da homeostasia do organismo, promovendo ações no crescimento e desenvolvimento corporal, regulação do metabolismo energético, síntese protéica, metabolismo lipídico e no controle de diversas funções cerebrais, cardíacas, musculares, hepáticas e ósseas (1).

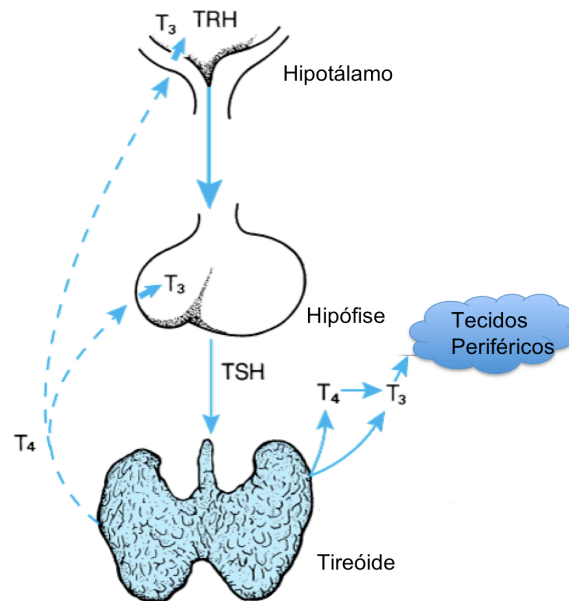


FIGURA 1 – EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO-TIREOIDIANO

Após a liberação dos hormônios tireoideianos na circulação sanguínea, o T<sub>4</sub> é convertido à T<sub>3</sub> através da ação de seleno-enzimas conhecidas como deiodinases, as quais podem ser de 3 tipos: a deiodinase 1 (D1) e a deiodinase 2 (D2) agem na remoção do anel externo de iodina das molécula de T<sub>4</sub> e de T<sub>3</sub>; e a deiodinase 3 (D3) age na remoção do anel interno (5). A D1 é responsável pela ativação do T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub> e pela inativação do T<sub>4</sub>, e do T<sub>3</sub>, levando à formação de T<sub>3</sub> reverso (T<sub>3r</sub>) e de 3,3'-diiodotironina (T<sub>2</sub>). A D2 também age na ativação o T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub>, mas também na inativação do T<sub>3r</sub> em T<sub>2</sub>. A terceira deiodinase, a D3, leva à inativação de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub>, levando à formação de T<sub>3r</sub> e T<sub>2</sub>, respectivamente. Resumidamente, D1 e D2 agem na modulação da atividade hormonal convertendo a forma metabolicamente inativa do hormônio tireoideiano à sua forma ativa, o T<sub>3</sub> (8,10,23-28).

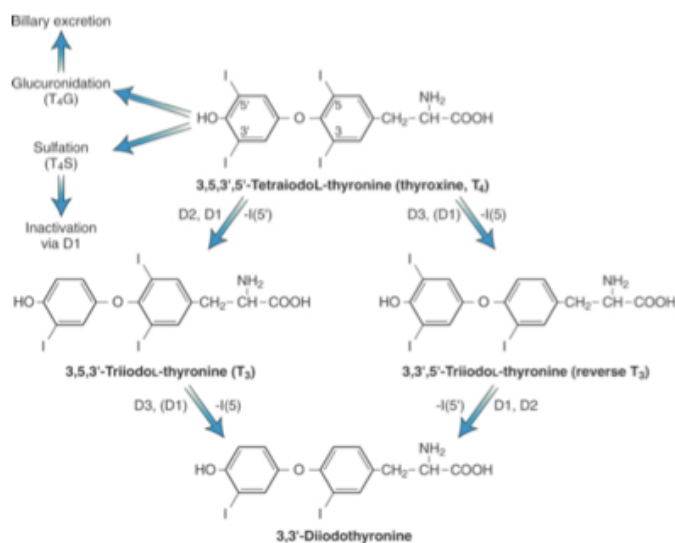


FIGURA 2 - VIAS DE DEIODINAÇÃO E DESIODINAÇÃO DO METABOLISMO DO HORMÔNIO TIREOIDIANO.

FONTE: Adaptação de Kronenber et al.(2008). (23)

A D1 é expressa no fígado, rins, hipófise e tireóide, bem como no RNAm das células mononucleares do sangue periférico (27). No fígado e rins é positivamente regulada pelo T<sub>4</sub>, levando à maior produção de T<sub>3</sub>. Na tireóide, além de responder positivamente ao T<sub>3</sub>, é estimulada pelo TSH e por anticorpos estimuladores de TSH (TRab). O T<sub>3</sub> gerado pela D1 é exportado rapidamente para o plasma para exercer sua atividade metabólica, sendo detectado cerca de 30 minutos após o início da reação. É responsável por significativa parcela do T<sub>3</sub> plasmático em indivíduos eutireoidianos e especialmente na presença de hipertireoidismo endógeno primário, quando o excesso de T<sub>4</sub> estimula a expressão da D1(26,27). É o principal alvo para drogas como Propiltiuracil (PTU) e Amiodarona (28). O PTU induz à menor expressão de sua atividade, gerando menor conversão de T<sub>4</sub> à T<sub>3</sub>, diminuindo os efeitos periféricos do hormônio tireoideano (28). A D1 está presente na membrana plasmática, e é responsável pela manutenção do T<sub>3</sub> sérico, ao contrário do T<sub>3</sub> proveniente da conversão pelo D2, que serve basicamente para atividade intracelular (30).

A D2 é uma enzima intracelular, presente no Retículo Endoplasmático (RE), primariamente expressa no cérebro, hipófise, gordura marrom, células musculares, coração e tireóide. É negativamente regulada pelo T<sub>4</sub> (23,29), ou seja, em situações

de excesso de  $T_4$ , existe diminuição da atividade de D2 com menor produção de  $T_3$ , mantendo os níveis de  $T_4$  elevados e os de  $T_3$  dentro da normalidade (25). É a principal forma de deiodinase presente em humanos, gerando  $T_3$  para uso local nos tecidos periféricos (26,28,30). Sua reação é mais lenta, levando horas para se desenvolver. Porém, seu produto é mais efetivo para a entrada no núcleo e ligação ao receptor do hormônio tireoidiano (28).

Um estudo (31) com ratos *knock-out* de D1 e/ou D2 mostrou interessantes achados. Em ratos deficientes em D1, os níveis de  $T_3$  se mantiveram estáveis no plasma, demonstrando que significativa porção do  $T_3$  periférico seja proveniente da atividade da D2, mesmo se conhecendo que, em ratos, de maneira oposta ao que acontece em humanos, o  $T_3$  é gerado basicamente pela D1. Então, havendo *knock-out* de uma ou outra enzima, haverá um mecanismo compensatório para suprir as necessidades teciduais. No mesmo estudo observou-se que, ao contrário do que ocorreu com o *knock-out* de D1, ao se eliminar a atividade de D2, existiu profunda alteração no eixo hipófise-tireóide, bem como distúrbios na termogênese (30,31). Isto corrobora a função primordial da D2, que é a geração de  $T_3$  para sua atividade metabólica propriamente dita. Outro fato interessante observado foi que na presença de *knock-out* duplo, de D1 e de D2, levando a baixos níveis de  $T_3$ , houve maior estímulo à produção de TSH, o qual passou então a estimular maior secreção de  $T_3$  pela própria tireóide, mantendo a estabilidade hormonal. Sugere-se portanto, que existam outros fatores, ainda desconhecidos, coadjuvantes no controle hormonal metabólico.

A D3, assim como a D1, está presente na membrana plasmática. Podemos encontrá-la no cérebro, pele e vida fetal, sendo predominante nesta última situação, quando protege o feto dos elevados níveis maternos hormonais (27).

Assim, as deiodinases constituem um potente mecanismo de controle da sinalização do hormônio tireoidiano, permitindo que as células-alvo auto-regulem seu *pool* de  $T_3$  (28). Além dos efeitos periféricos, agem em nível intra-tireoidiano, na hipófise e no hipotálamo, com o intuito de manter os níveis periféricos estáveis.

Alcançando o espaço intravascular, os hormônios tireoidianos ligam-se reversivelmente a proteínas plasmáticas, uma vez que são insolúveis em água. Tanto o  $T_4$  quanto o  $T_3$  ligam-se principalmente à globulina ligadora de tiroxina (TBG) e, em menor proporção, à transtirretina (TTR) e à albumina (23). Estas proteínas

facilitam a distribuição dos hormônios tireoidianos através do sistema vascular e servem como reservatório hormonal. Porém, é o hormônio livre que exerce a atividade hormonal propriamente dita e que regula o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide e sua concentração é determinada por mecanismos homeostáticos (23).

Para exercer sua atividade, o hormônio tireoidiano deve se ligar a proteínas transportadoras de membrana celular, como a MCT8, a qual, uma vez mutada, pode levar à severa síndrome com retardo mental, disartria e hipoplasia muscular. Outra proteína transportadora previamente identificada, a OATP1C1, a qual é expressa em capilares no sistema nervoso central (SNC), tem sido implicada como importante constituinte na via de ação do hormônio tireoidiano (15,23). Após atravessar a membrana plasmática, os hormônios livres irão agir através de sua ligação ao receptor do hormônio tireoidiano (RT), o qual pertence a uma grande família de receptores hormonais nucleares, que inclui ainda o receptor de vitamina D, de esteróides sexuais e do ácido retinóico. Uma vez que apenas o  $T_3$  é metabolicamente ativo, apenas este irá se ligar ao RT e continuar a cascata de eventos que culminará com a expressão hormonal. O complexo  $T_3$ -RT pode formar homo ou heterodímeros, através de sua ligação com outros membros desta família de receptores nucleares.



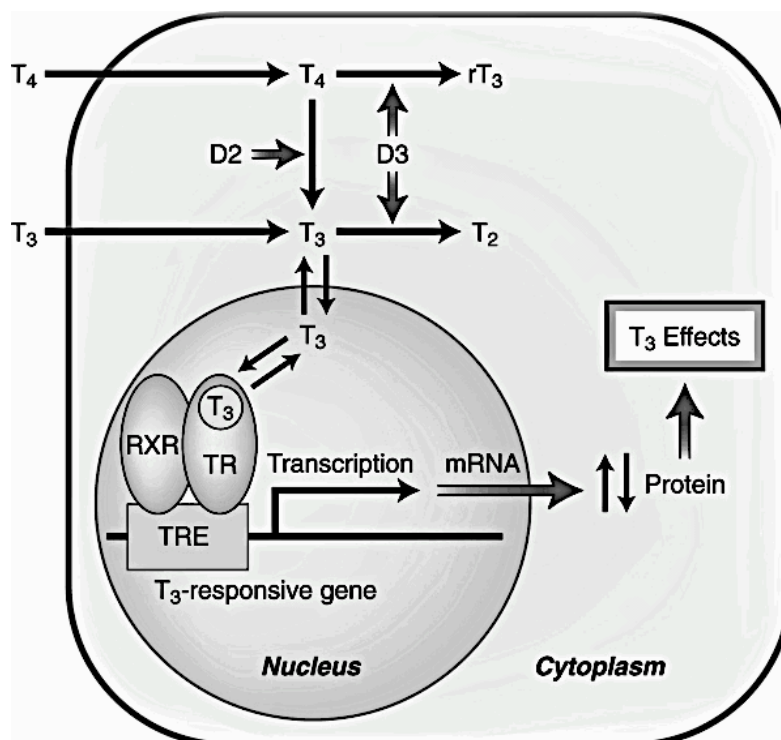


FIGURA 3 - DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DA ATIVAÇÃO E INATIVAÇÃO DO HORMÔNIO TIREOIDIANO.

FONTE: Kronenberg et al. (2008).(23)

LEGENDA: T<sub>4</sub>=tiroxina; T<sub>3</sub>=triiodotironina; rT<sub>3</sub>=triiodotironina reversa; D2=deiodinase 2; D<sub>3</sub>=deiodinase 3; RXR= receptor do ácido retinóico; TR= receptor do hormônio tireoidiano; mRNA= ácido ribonucleico mensageiro; TRE= elementos responsivos ao hormônio tireoidiano

Este complexo se liga então a sequências específicas de DNA (ácido desoxirribonucleico) localizadas em regiões regulatórias de genes-alvo, conhecidas como elementos responsivos ao hormônio tireoidiano (TRE). Durante este processo, proteínas regulatórias conhecidas como co-repressores ou co-ativadores são recrutadas pelo complexo T<sub>3</sub>-RT-TRE, levando à inibição ou estímulo da síntese proteica, através do processo de transcrição gênica (8,15).

## 2.2 OS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA

Os distúrbios da função tireoidiana incluem o hipertireoidismo, o hipotireoidismo e as disfunções tireoidianas mínimas, também conhecidas como hiper e hipotireoidismo subclínicos.

### 2.2.1 Hipotireoidismo

O hipotireoidismo de origem primária (HP) é o mais prevalente, acometendo aproximadamente 2% das mulheres e 0,2% dos homens adultos. Em idosos, estima-se prevalência de 6% em mulheres e 2% em homens (32). Um estudo escocês conduzido por Leese *et al.* (33) em 2008, avaliou uma coorte de pacientes de Tayside, incluídos no *The Thyroid Epidemiology Audit and Research Study – TEARS*, entre 1994 e 2001. Os autores demonstraram um significativo aumento na incidência de hipotireoidismo para ambos, homens e mulheres, no período avaliado. Houve um aumento de 7,4% para mulheres e de 7,6% ao ano para homens. No total, houve um aumento de 63% na prevalência do hipotireoidismo entre 1994 e 2001.

De fato, o HP representa a patologia endócrina mais comum e afeta milhões de indivíduos em todo o mundo e caracteriza-se pela redução dos níveis séricos de hormônios tireoidianos. Pode ser classificado como primário (falência tireoidiana), secundário (falência hipofisária) ou terciário (falência hipotalâmica). Apresenta como etiologia principal a destruição auto-imune das células foliculares secretoras de hormônios tireoidianos, levando a uma condição denominada de tireoidite de Hashimoto, que se caracteriza pela presença de anticorpos anti-tireoidianos (34).

A apresentação clínica das doenças tireoidianas pode variar desde formas imperceptíveis, ou assintomáticas, até formas bastante severas. Nos casos extremos não costuma haver dificuldade para o diagnóstico, inversamente às formas leves ou mesmo moderadas, que podem ter seu diagnóstico protelado.

Na fase inicial do hipotireoidismo, os principais sintomas são: fraqueza, sensação de fadiga, artralguas ou mialgias, câibras, intolerância ao frio, constipação, letargia, pele “seca”, cefaléia e metrorragia (14,23). O exame físico nesta fase é pobre, podendo não ser encontrado nenhum sinal objetivo. No entanto, é bastante significativa a presença de unhas finas e quebradiças, cabelos finos, que podem

apresentar-se ásperos, palidez cutânea e baixo turgor das mucosas. Em fases mais avançadas, os pacientes podem apresentar voz “arrastada” e rouquidão, ausência de suor, constipação, edema periférico, palidez, diminuição do paladar e do olfato, câibras, dispnéia, alterações do peso (habitualmente com ganho) e surdez. Nas mulheres, pode ocorrer amenorréia ou hipermenorréia, bem como galactorréia. Ao exame físico pode-se encontrar edema de face e pálpebras, pele com coloração semelhante à encontrada na carotenemia, espessamento das porções laterais das sobrancelhas, espessamento da língua, derrame das cavidades serosas (pleura, abdome e pericárdio) e sinoviais (3,4,14,23). A frequência cardíaca geralmente está diminuída, mas a pressão arterial usualmente é normal, podendo haver hipertensão diastólica que regride com o tratamento. Pode ocorrer ainda hipotermia, especialmente nos casos mais graves, devido a importante desaceleração do metabolismo (3).

Muitos estudos epidemiológicos têm implicado o hipotireoidismo como fator de risco cardiovascular. O estudo de Rotterdam revelou um aumento na incidência de aterosclerose aórtica e de infarto do miocárdio (IAM). Alguns estudos mostraram ainda relação positiva entre hipotireoidismo e aumento dos níveis de colesterol de baixa densidade (LDL) e de triglicérides (TG) (15). Laboratorialmente, pode ocorrer elevação das concentrações séricas de colesterol total, triglicérides, transaminases hepáticas, creatinina, creatinofosfoquinase (CPK) e desidrogenase láctica (DHL) (3,23).

É comum a doença associar-se a alterações na secreção de outros hormônios como a prolactina (PRL), gonadotrofinas (LH e FSH), hormônio anti-diurético (ADH) e paratormônio (PTH) (1).

### 2.2.2 Hipertireoidismo

O hipertireoidismo primário é uma síndrome clínica que resulta da hiperfunção da glândula tireóide. Sua prevalência na população geral é estimada em 1%, acometendo cerca de 8 vezes mais o sexo feminino do que o masculino, com maior freqüência entre os 20 e 50 anos de idade (32). Entre suas diversas causas, a doença de Graves representa a etiologia mais comum (80% dos casos). Na doença

de Graves, o hipertireoidismo resulta de uma estimulação auto-imune tanto do crescimento da tireóide como da secreção excessiva de hormônios tireoidianos (35).

O quadro clínico da doença de Graves pode ser didaticamente dividido em 3 componentes: o bócio, o hipertireoidismo e um grupo de manifestações exclusivas desta patologia, que são a oftalmopatia, a dermopatia e a acropaquia tireoidianas. O hipertireoidismo apresenta-se clinicamente da mesma forma em todas as doenças que cursam com tireotoxicose: perda de peso, aumento do apetite, taquicardia, palpitações, tremor de extremidades, hiperreflexia, hiperdefecação, pele quente e úmida, cabelos finos e frágeis, retração palpebral e assinergia oculopalpebral, irregularidades menstruais, disfunção erétil, agitação, labilidade emocional, insônia, ou mesmo, apatia (36).

Outra importante causa de hipertireoidismo é o uso de dose excessiva de  $LT_4$ , seja com intuito de restaurar o hipotireoidismo ou como medida supressiva para o tratamento de câncer de tireóide (37-40). Em estudo realizado no estado do Colorado nos Estados Unidos, com o objetivo de detecção precoce de algumas doenças como câncer de pele e hipotireoidismo, mostrou que 39,9% das pessoas que vinham utilizando terapia de reposição ou supressão com  $LT_4$  apresentavam valores de TSH alterados, fossem estes elevados ou diminuídos, enquanto esta taxa foi de 9% na população em geral (10). Entre os pacientes com TSH diminuído, 57% estavam em uso de  $LT_4$ , ou seja, o hipertireoidismo exógeno mostrou-se mais frequente do que a própria doença endógena primária.

### 2.2.3 Disfunções Tireoidianas Mínimas

As disfunções tireoidianas mínimas ou subclínicas são definidas pela presença de níveis séricos anormais de TSH associados a níveis séricos normais de hormônios tireoidianos (41). As opiniões de especialistas são divergentes quanto aos efeitos teciduais, sinais e sintomas clínicos e risco cardiovascular na presença de mínimas deficiências ou excessos de hormônios tireoidianos (42,43). Da mesma forma, não há um consenso na literatura a partir de quais valores séricos de TSH o tratamento das disfunções tireoidianas mínimas ou subclínicas deve ser iniciado (44).

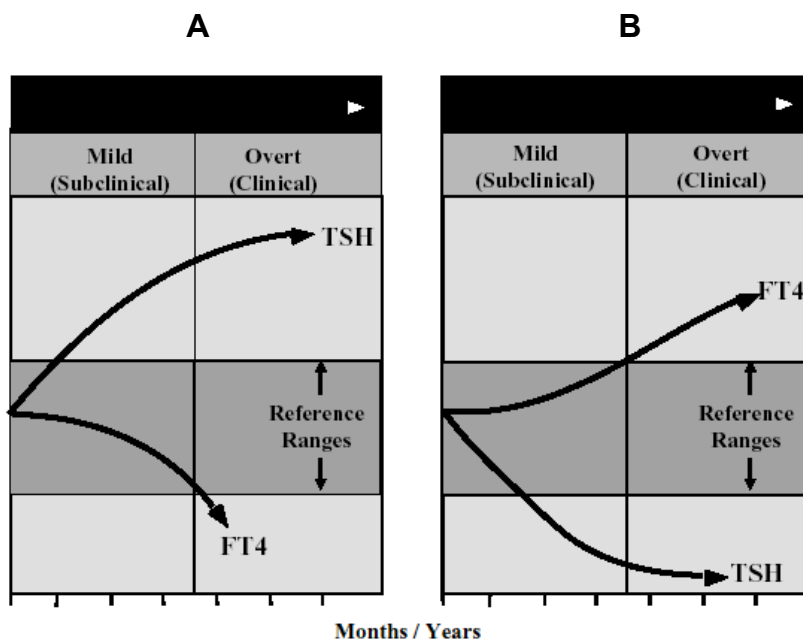


FIGURA 4 – DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS CLÍNICAS E SUBCLÍNICAS

FONTE: Spencer *et al.* (2006).(22)

LEGENDA: A: curso clínico do hipotireoidismo; B: curso clínico do hipertireoidismo.

O hipotireoidismo subclínico representa uma condição de falência tireoidiana discreta ou moderada e caracteriza-se, laboratorialmente, por níveis séricos elevados de TSH associados a níveis séricos normais de hormônios tireoidianos.

Existem outras causas para a elevação do TSH sérico, não associadas à falência tireoidiana, como: presença de anticorpos heterófilos, doença não tireoidiana, resistência aos hormônios tireoidianos, tumores hipofisários secretores de TSH, moléculas de TSH com baixa atividade biológica e disfunções hipotálamo-hipofisárias (45) Estas condições, entretanto, são bastante raras e a grande maioria dos pacientes com TSH sérico persistentemente elevado, associado a níveis séricos normais de hormônios tireoidianos, apresenta hipotireoidismo subclínico.

A prevalência na população adulta varia de 4 a 10% (2). Segundo Biondi *et al.* (41) esta ampla variação do resultado entre os estudos de prevalência (4 a 10%), pode estar ocorrendo devido às discrepâncias nos valores séricos de TSH estabelecidos como normais em cada análise populacional e também em

decorrência da variação na faixa etária, sexo e ingestão de iodo dentre os indivíduos.

A condição clínica oposta ao hipotireoidismo subclínico denomina-se hipertireoidismo subclínico. Esta é definida pela presença de valores séricos baixos ou indetectáveis de TSH e concentrações séricas normais dos hormônios tireoidianos. A causa mais comum de hipertireoidismo subclínico é exógena, devido ao uso não intencional de doses excessivas de  $LT_4$  durante a terapia de reposição hormonal para condições de falência tireoidiana. (37)A prevalência de hipertireoidismo subclínico durante a terapia com  $LT_4$  é comum e foi demonstrada em 10 a 30% dos pacientes durante o tratamento (10,32,46).

No estudo NHANES III (46) a prevalência de hipertireoidismo subclínico, definida como níveis séricos de TSH abaixo de 0,1 mUI/L, foi de 0,7% em indivíduos saudáveis com idade maior que 12 anos. Porém, quando se estabeleceu um limite inferior de TSH sérico de 0,4 mUI/L, essa prevalência aumentou para 3,2%. Nesta população, a porcentagem de pessoas com níveis séricos de TSH abaixo de 0,4 mUI/L foi significativamente maior em mulheres do que em homens e em negros do que em brancos.

Dados referentes ao *Framingham Heart Study* envolvendo 2.575 indivíduos de ambos os sexos com idade maior que 60 anos mostram uma prevalência de 3,9% de hipertireoidismo subclínico, definido como a presença de valores séricos de TSH abaixo de 0,1 mUI/L (46).

Assim como os estudos sobre a prevalência de hipotireoidismo subclínico apresentam grande variabilidade nos resultados obtidos, os estudos sobre a prevalência do hipertireoidismo subclínico também apresentam resultados discrepantes. Esta ampla variabilidade encontra-se na dependência de variáveis já citadas nos estudos de hipotireoidismo subclínico como: sexo, idade, ingestão de iodo e determinação do valor de normalidade do TSH sérico. Especificamente em estudos sobre hipertireoidismo subclínico, contudo, a sensibilidade do método utilizado para dosar o TSH sérico também deve ser considerada (41).

O principal significado clínico do hipertireoidismo subclínico relaciona-se a 3 fatores de risco: progressão para hipertireoidismo clínico, efeitos cardíacos do hormônio tireoidiano e os efeitos negativos sobre a massa óssea (47).

#### 2.2.4 Avaliação Laboratorial Dos Distúrbios Tireoidianos

Hollowell *et al.* (46) publicaram os resultados obtidos a partir do estudo populacional NHANES III. Os autores selecionaram uma população de 17.353 pessoas com idade maior que 12 anos que apresentavam dados disponíveis para a avaliação da função tireoidiana. Os autores estabeleceram dois grupos de indivíduos determinados como: população sem doença e população de referência. A população sem doença, composta por 16.533 indivíduos, foi estabelecida após a exclusão de indivíduos que relataram serem portadores de disfunção tireoidiana conhecida ou de estarem em tratamento para tal. Neste grupo, denominado de população de referência, os níveis geométricos médios de TSH sérico foram de  $1,40 \pm 0,02$  mUI/L, com mediana de 1,39 (1,35 – 1,47) mUI/L e intervalo de confiança de 95% compreendido entre 0,45 e 4,12 mUI/L. Adicionalmente, ficou demonstrado nesse estudo que o TSH sérico é maior em mulheres do que em homens, em brancos do que em negros e apresenta uma elevação gradativa com a idade.

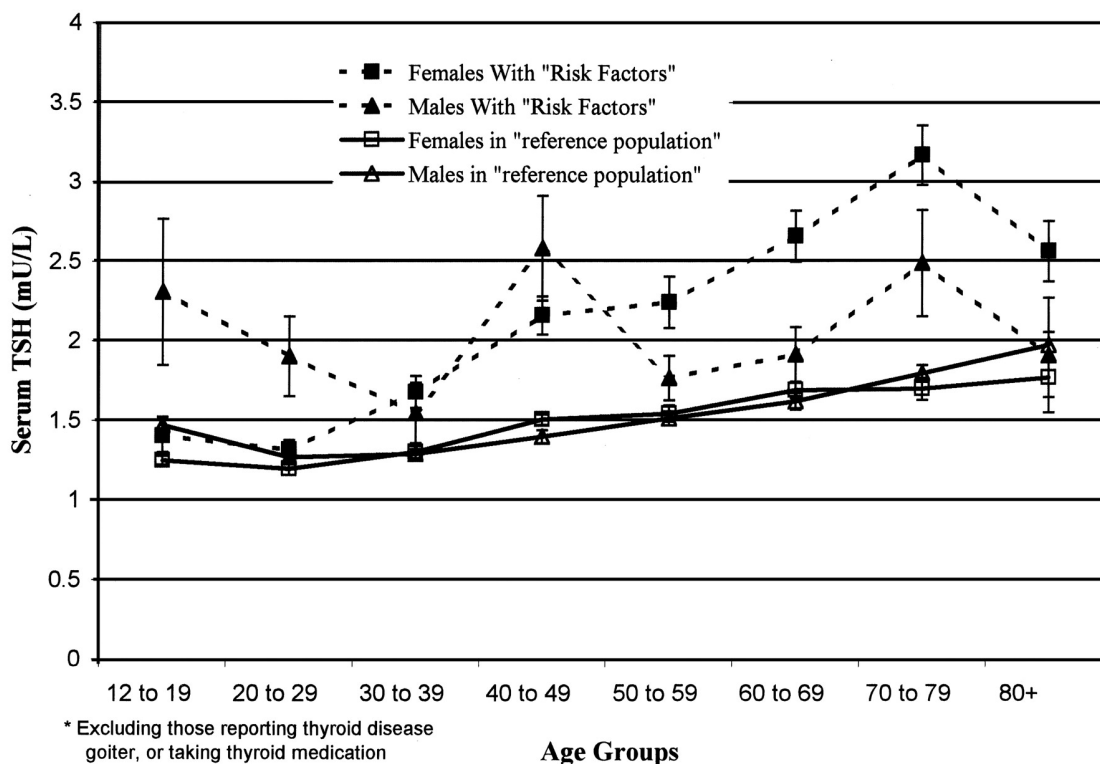


FIGURA 5 - DISTRIBUIÇÃO DO TSH SÉRICO DE ACORDO COM O SEXO E A IDADE EM UMA POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA E EM UMA POPULAÇÃO SEM FATORES DE RISCO FONTE: Hollowell *et al.* (2002). (46)

LEGENDA: Quadrado preto: mulheres com "fatores de risco"; Triângulo preto: homens com "fatores de risco"; Quadrado branco: mulheres da "população de referência"; Triângulo branco: homens da "população de referência".

NOTA: Fatores de risco incluem: gestação, uso de estrogênios, androgênios ou lítio, presença de anticorpos anti-tireoidianos, evidências bioquímicas de hipotireoidismo ou hipertireoidismo. População de referência: ausência de história de doença tireoidiana pessoal ou familiar, ausência de hipotireoidismo ou hipertireoidismo laboratorial, ausência de bócio, ausência de uso de medicações reguladoras da função tireoidiana, ausência de uso de androgênios ou estrogênios e a ausência de anticorpos anti-tireoidianos.

Durante as últimas décadas, os avanços na sensibilidade e precisão dos ensaios laboratoriais para dosagem de TSH sérico, bem como o entendimento das disfunções tireoidianas subclínicas, possibilitou fomentar a discussão sobre o que constituem os valores de normalidade do TSH sérico. Argumenta-se que o estabelecimento de um intervalo de normalidade mais "refinado", refletiria melhor a "saúde tireoidiana" do que os valores atualmente adotados (47). Este assunto é de fundamental importância porque se relaciona com a realização de rastreamentos populacionais para disfunções tireoidianas e com a determinação do momento adequado para que a terapia de reposição hormonal seja iniciada. Da mesma forma, esta controvérsia também exerce um importante impacto na determinação do



intervalo ideal dos valores de TSH dentro do qual os pacientes em tratamento para falência tireoidiana devem manter o seu TSH sérico (37).

Com base nas informações publicadas provenientes do estudo NHANES III e nas evidências clínicas atuais, a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (*American Association of Clinical Endocrinologists – AACE*) recomenda reduzir o limite superior do valor de normalidade do TSH sérico para 3,0 mUI/L, mantendo um intervalo de referência entre 0,3 – 3,0 mUI/L, inclusive como alvo terapêutico durante o tratamento das disfunções tireoidianas (35,45,48). De fato, esta mesma entidade ressalta que mais de 95% dos indivíduos eutireoidianos saudáveis apresentam um TSH sérico entre 0,4 – 2,5 mUI/L e recomendam a vigilância de pacientes com TSH sérico maior que 2,5 mUI/L, em virtude da possibilidade de progressão para hipotireoidismo clínico.

Wartofsky *et al.* (48) concluíram que um limite de referência de normalidade para o TSH sérico entre 0,3 – 2,5 mUI/L possibilitaria detectar precocemente indivíduos em risco de desenvolverem hipotireoidismo clínico, facilitando o seu acompanhamento e o início de tratamento de forma individualizada e oportuna. Os autores enfatizam, entretanto, que esta recomendação é baseada nas evidências atualmente disponíveis e ressaltam a necessidade de que estudos em larga escala e bem desenhados sejam realizados para elucidar alguns pontos de controvérsia.

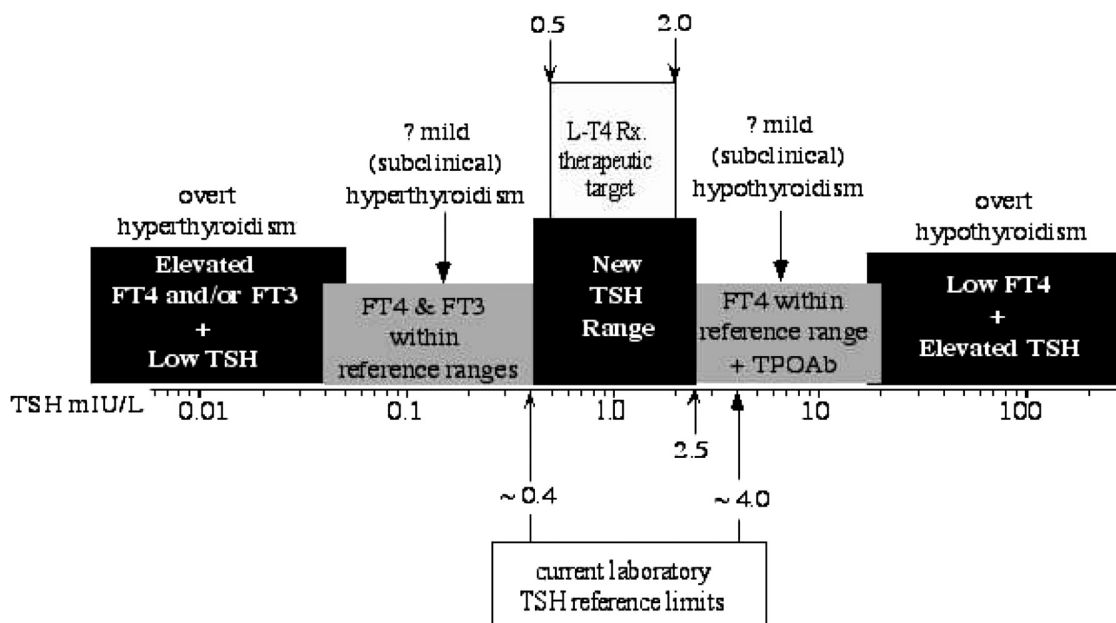


FIGURA 6 - PROPOSTA DE NOVOS VALORES DE REFERÊNCIA DE NORMALIDADE PARA O TSH SÉRICO  
 FONTE: Wartofsky *et al.*(2005). (48)

Entretanto, mudanças nos parâmetros de normalidade podem levar a grandes impactos econômicos e de saúde pública, e nunca devem ser realizados sem exaustiva discussão. Com base nos achados do NHANES III (46), caso houvesse alteração nos parâmetros laboratoriais, com mudança do limite superior do TSH de 5,00 para 3,0 mIU/L, haveria um incremento na prevalência de hipotireoidismo da ordem de 5 a 6%, o que corresponderia, apenas nos Estados Unidos, 10 a 12 milhões de pessoas a mais com este diagnóstico, sem necessariamente representar melhora na qualidade de vida dos pacientes, caso fosse instituído tratamento.

Mudanças nos valores ideais para o tratamento de doenças crônicas têm sido observadas no decorrer dos últimos anos, principalmente no diagnóstico de doenças crônicas e com grande impacto sobre a mortalidade da população, como Diabetes Mellitus (DM) e Hipercolesterolemia. No caso específico do DM, é bastante forte a evidência de que quanto maior o tempo de doença, maior a chance de desenvolvimento de suas complicações, o que suporta o diagnóstico mais precoce. No caso do hipotireoidismo, apesar de ainda não haver consenso sobre o assunto, é cada vez maior o número de especialistas que adotam a conduta de “otimização” do tratamento <sup>45</sup>. Apesar disso, o valor de TSH definido como diagnóstico de

hipotireoidismo permanece acima de 4,5 ou 5,0 mUI/L, dependendo do “kit” utilizado pelo laboratório (29), mas uma vez iniciado o tratamento com  $LT_4$ , o objetivo deve ser a manutenção de seus níveis entre 0,5 e 2,5 mUI/L, pois o único benefício reconhecido para o tratamento de pacientes com TSH entre 3,0 e 5,0 mUI/L é a prevenção de desenvolvimento do próprio hipotireoidismo.

Em um recém publicado trabalho conduzido por Flynn no Reino Unido (49), avaliou 17.684 pacientes com hipotireoidismo cadastrados entre 1993 e 2001, com a finalidade de estabelecer relação entre o valor de TSH e morbidade cardiovascular. O tempo médio de acompanhamento foi de 4,5 anos, e a idade média dos pacientes foi de 60 anos. No início do acompanhamento, 39% dos pacientes apresentavam TSH fora dos limites normais, sendo 1/4 destes (11% do total de pacientes) com nível elevado. Entre os pacientes com TSH elevado ( $> 4,0$  mUI/L), houve aumento na incidência de eventos cardiovasculares, sendo esta alteração não encontrada na presença de TSH entre 0,04 e 4,0 mUI/L, suportando que é necessário valor mais elevado do que o atualmente aceito como normal de TSH para se observar qualquer efeito sobre a morbi-mortalidade.

Os autores do estudo NHANES III (46) ressaltam que deve ficar demonstrado claramente que os benefícios dessas modificações superem seus potenciais riscos. Os autores demonstram que: (1) não há evidências clínicas consistentes que justifiquem o tratamento em indivíduos que apresentem um TSH sérico entre 2,5 – 4,5 mUI/L; (2) a redução do limite superior de normalidade do TSH sérico para 2,5 ou 3,0 mUI/L triplicaria a prevalência de indivíduos classificados como portadores de hipotireoidismo na população acima dos 50 anos de idade; (3) alguns indivíduos cujo TSH sérico encontra-se na faixa superior de normalidade do TSH podem apresentar um *setpoint* genético mais elevado e não desenvolverem qualquer propensão para evolução para hipotireoidismo. Baseados nessas evidências, os autores concluem que o valor preditivo positivo para disfunção tireoidiana em indivíduos com TSH entre 3,0 – 4,5 mUI/L é baixo e postulam que modificar os intervalos de referência do TSH sérico, neste momento, é prematuro, desaconselhável e injustificável.

Seguindo uma relação do TSH-  $T_4$  log-linear, pequenas alterações nos níveis de  $T_4$  levam a grandes impactos sobre o TSH, mas as consequências metabólicas destas alterações, quando discretas, não parecem ser significativas (8). Por este motivo, apenas quando se observam valores de TSH  $< 0,1$  mUI/L podemos

encontrar manifestações hemodinâmicas, as quais refletem grandes alterações hormonais. Isto implica que, nem sempre, o TSH seja marcador direto da atividade do hormônio tireoidiano, existindo certa interferência da sensibilidade individual nesta relação, uma vez que cada indivíduo apresenta um perfil individual de estimulação do eixo tireóide-hipófise-hipótalamo, e que deve ser levado em consideração ao se avaliar suas alterações laboratoriais.

A correlação do TSH com os hormônios tireoidianos foi avaliada em um estudo (8) que mostrou que, em pacientes com hipotireoidismo com TSH dentro dos valores normais, um pequeno aumento da dose de  $LT_4$  (cerca de 25  $\mu$ g), fez com que houvesse queda do TSH para valores menores de 0,2 mUI/L, e quando o aumento da dose foi um pouco maior (50 $\mu$ g), todos os pacientes passaram a apresentar TSH < 0,1mUI/L. Enquanto isso, os valores de  $T_3L$  ( $T_3$  livre) permaneceram normais em 75% dos pacientes quando o aumento foi de 25 $\mu$ g e em 50% quando o aumento foi de 50 $\mu$ g, refletindo a estabilidade hormonal citada anteriormente, principalmente em relação aos valores de  $T_3L$ , bem como a grande sensibilidade do TSH a pequenas alterações no *pool* de  $T_4$ .

Em situações nas quais exista instabilidade tireoidiana, como em pacientes recém-tratados para hipertireoidismo, ou ainda naqueles recebendo terapia de reposição com  $LT_4$ , a medida do  $T_4L$  pode indicar de maneira mais acurada o estatus tireoidiano. Menelaos (50), observou que pequenas variações no pool de hormônio tireoidiano podem se refletir em grandes flutuações do TSH, o que reflete a relação TSH- $T_4$  já conhecida. Então, mesmo na presença de estado eutireoidiano, o TSH pode estar diminuído sem necessariamente se refletir em hiperatividade hemodinâmica.

Em pacientes com hipotireoidismo sem adesão adequada ao tratamento com  $LT_4$ , é comum encontrarmos valores discordantes de TSH e  $T_4L$ . Enquanto o TSH reflete um *set-point* de 6 a 8 semanas de uso de  $LT_4$ , o  $T_4L$  reflete de maneira mais aguda quanto ao seu uso de  $LT_4$  (45). Como será visto adiante, é bastante comum perante pacientes em reposição de  $LT_4$  devido ao hipotireoidismo, encontrarmos valores de  $T_4L$  elevados ou normal-altos e de TSH discordantemente elevado, justamente demonstrando o perfil do TSH que reflete as últimas semanas e de poucas horas a dias do  $T_4L$ .

O parâmetro que poderia se correlacionar de maneira mais fidedigna com o perfil metabólico do hormônio tireoidiano é o  $T_3$ , por ser o hormônio metabolicamente

ativo. Faber et al. (51) demonstrou em seu estudo que algumas das alterações cardiovasculares observadas em situações de excesso de hormônio tireoidiano se correlacionam de maneira fidedigna com os valores de  $T_3$ , como débito cardíaco (DC), com a relação volume de ejeção (SV) sobre pressão de pulso (PP) – SV/PP, bem como a pressão arterial média (PAM) e a resistência vascular periférica (SVR).

Dados estes conceitos, parece mais razoável a análise através dos hormônios tireoidianos, principalmente do  $T_3$ , quando se quer correlacionar situações agudas de hipertireoidismo, sendo o TSH reservado para avaliação de períodos maiores, de semanas a meses.

## 2.3 EFEITOS DO HORMÔNIO TIREOIDIANO SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR

### 2.3.1 Conceitos Importantes

Os efeitos do excesso de hormônio tireoidiano afetam principalmente o sistema cardiovascular, sendo este um importante fator limitante ao uso de doses elevadas de  $LT_4$ . Por este motivo, alguns aspectos relacionados a ação do hormônio tireoidiano serão revisados, iniciando pela recordação do ciclo cardíaco, o qual é dividido em contração sistólica e relaxamento diastólico. Os processos relacionados à contração são denominados mecanismos inotrópicos, e os relacionados ao relaxamento, efeitos lusitrópicos.

O débito cardíaco (DC) é a medição da capacidade de trabalho do coração, definido como produto da frequência cardíaca (FC) pelo volume de ejeção (SV) (52).

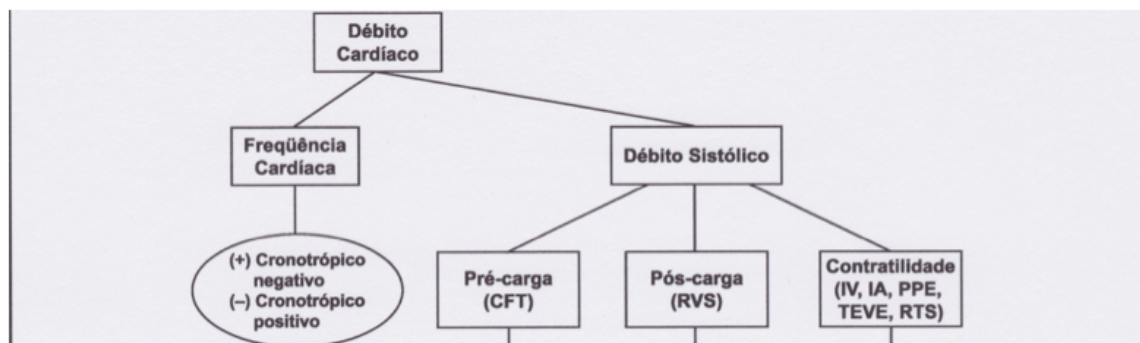


FIGURA 7 - COMPONENTES HEMODINÂMICOS DO DÉBITO CARDÍACO

FONTE: [http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2006\\_06/a2006\\_v19\\_n06\\_art09.pdf](http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2006_06/a2006_v19_n06_art09.pdf) (52)

LEGENDA: CFT= conteúdo do fluxo torácico; RVS= resistência vascular periférica; IV= índice de velocidade; IA= índice de aceleração; PPE= período de pré-ejeção; TEVE= tempo de ejeção ventricular esquerda; RTS= razão tempo sistêmico; (+)= aumentado; (-)=diminuído

### 2.3.2 Mecanismos de Ação do Hormônio Tireoidiano Sobre o Sistema Cardiovascular

As alterações no estatus cardiovascular devido aos efeitos dos hormônios tireoidianos podem ser resultado de 3 mecanismos de ação: (1) efeito diretos e indiretos sobre os miócitos cardíacos através da ligação do  $T_3$  aos receptores nucleares, influenciando a expressão genética cardíaca (efeito indireto, genômico); (2) interferência na sensibilidade do sistema simpático, com maior atividade; e (3) alterações hemodinâmicas na periferia que resultam, em última análise, em aumento do enchimento cardíaco e modificação na contratilidade miocárdica (15).

Fazio apresentou de maneira bastante didática as diferenças entre as ações genômicas e não genômicas sobre os miócitos cardíacos (53). Os efeitos genômicos são mediados pela ativação da transcrição ou pela repressão de genes-alvo específicos que codificam proteínas estruturais e funcionais. Este processo parece não acontecer com o  $T_4$  (54).

Uma série de genes cardíacos são alvos da ação do hormônio tireoidiano, como o gene da cadeia pesada de miosina (MHC alfa e beta) e o gene que codifica a bomba ATP'ase cálcio-ativada (SERCA2a), que se localiza no retículo sarcoplasmático dos cardiomiócitos, bem como de seu inibidor, o *Phospholamban* (16,32,52), que juntos regulam o ciclo de cálcio intracelular. Estes genes são

responsáveis pelo aumento da função de contratilidade e de relaxamento do coração. Em contraste, existem evidências que suportam que as anormalidades cardíacas encontradas nas disfunções tireoidianas são reflexo da atividade direta do hormônio tireoidiano sobre a bomba de ATP'ase cálcio-ativada e o *Phospholamban* (15,53-55).

Um excelente exemplo de atividade genômica do hormônio tireoidiano sobre o coração é a sua influencia sobre o relaxamento diastólico. O T<sub>3</sub> aumenta a velocidade de relaxamento diastólico, isto é, corações hipertireoidianos relaxam muito mais rapidamente, enquanto no hipotireoidismo este tempo é alargado. A velocidade com a qual o cálcio (Ca) intracelular diminui no citosol, levando a menor disponibilidade de Ca para a troponina C, parece ser um dos eventos cruciais que regulam o relaxamento diastólico, ou seja, quanto mais rapidamente ocorre esta queda, mais rapidamente ocorrerá o relaxamento (51,54,55). Recordando, o gene que regula esta atividade é o SERCA2a. Outro gene que foi amplamente estudado é o gene do MHC, que codifica 3 isoformas de proteínas contráteis (V1, V2 e V3) que fazem parte do filamento do miócito. Estudos *in vitro* demonstraram que, em ratos experimentais, o hormônio tireoidiano aumenta a regulação da expressão da isoforma alfa da proteína MHC, e diminui a regulação da isoforma beta. Em ratos, a atividade das isoenzimas difere de acordo com o estatus cardíaco, havendo maior quantidade de V1 (predomínio de MHC-alfa) em corações "saudáveis", e de V3 (predomínio de MHC-beta) em corações com hipotireoidismo. Estas diferenças são induzidas pelo T<sub>3</sub>, levando a diferentes tipos de MHC na estrutura da isoenzima. A atividade da bomba de Na/K ATP'ase é maior na presença de V1, sendo menor na V3. Uma vez que no hipotireoidismo predomina a isoforma V3, haverá então diminuição na velocidade de contração, sendo o contrário verdadeiro para o hipertireoidismo (15). Porém, em humanos, a forma MHC-alfa é responsável por mais de 95% da estrutura da isoenzima de miosina, não havendo diferença entre corações saudáveis ou não, o que nos leva a crer que este gene não influenciaria a atividade cardíaca. Para contrariar este fato, em um relato de caso de um paciente com hipotireoidismo e importante disfunção cardíaca com falência biventricular, observou-se que, após 9 meses de reposição com LT<sub>4</sub>, houve aumento de 11 vezes no nível de MHC-alfa, com insignificante queda nos níveis de MHC-beta. Isto veio a questionar o papel destes genes na hemodinâmica cardíaca em humanos, bem como se existe predomínio de alguma das isoformas (15,51-55).

Além das atividades sobre os genes SERCA2a e do MHC, o  $T_3$  aumenta a síntese de quase todas as proteínas nos miócitos cardíacos, como, por exemplo, da actina, que faz parte do filamento muscular do miócito. Na presença de persistente e marcante estado de hipertireoidismo, maiores quantidades de actina e também de troponina I, outro componente do filamento, são encontradas. Consequentemente haverá estímulo da contratilidade miocárdica. Outras proteínas que apresentam suas atividades aumentadas através do estímulo do  $T_3$  sobre suas expressões gênicas resultam em aumento do peso do coração e grau leve de hipertrofia (15), a qual pode ser completamente reversível com a restauração do eutireoidismo.

Além das ações genômicas, o hormônio tireoidiano produz alterações diretas sobre os miócitos, não envolvendo eventos transcricionais TRE-mediados, com aumento do inotropismo e cronotropismo (51), efeitos mais rápidos do que os gerados pela regulação genômica, a qual usualmente leva minutos a horas para se manifestar. Estes efeitos incluem alterações nos canais de membrana íon-dependentes para sódio, potássio e cálcio, bem como efeitos na polimerização, translocação da adenina na membrana mitocondrial e uma variedade de vias de sinalização intracelulares no coração e nas células musculares lisas dos vasos (54). A bomba de Na/K ATPase, que sofre efeitos diretos e indiretos do  $T_3$ , é apenas uma das muitas que contribuem para o maior consumo de oxigênio pelo coração no hipertireoidismo (15).

Quando avaliamos as catecolaminas e a interferência do sistema nervoso simpático sobre o sistema cardiovascular mediado pelo  $T_3$  encontramos que, na presença de seu excesso, a noradrenalina está diminuída. Este mecanismo pode ser explicado através da regulação da termogênese:  $T_3$  e noradrenalina participam de maneira ativa de sua regulação, ou seja, uma exerce efeito de *feedback* negativo sobre a outra. Na presença de hipertireoidismo, com excesso de  $T_3$ , este exercerá *feedback* negativo sobre a noradrenalina, diminuindo seus níveis, evitando desta maneira, maior estímulo sobre a termogênese. Em relação à adrenalina, esta parece não sofrer qualquer alteração na presença de hipertireoidismo, significando que a medula adrenal não sofre alteração em sua atividade em estados tireotóxicos. Porém, agentes simpaticomiméticos e hormônio tireoidiano levam a alterações similares na função cardíaca, com aumento na força e velocidade de contração cardíacas, devido a maior sensibilidade simpaticomimética na presença de hipertireoidismo. Isto ocorre devido a maior quantidade de receptores beta



adrenérgicos, que leva a maior frequência cardíaca<sup>18,36</sup> mesmo na ausência de alterações nos níveis de catecolaminas. Outra alteração encontrada é o desbalanço simpático-vagal, com relativo aumento da atividade do tônus simpático (53).

O hormônio tireoidiano, além de exercer atividade sobre a fisiologia cardíaca, atua também sobre a hemodinâmica vascular, com diminuição de cerca de 50% da resistência vascular periférica (SVR), que é a mais precoce alteração encontrada após a administração de LT<sub>4</sub>, causada pelo rápido relaxamento dos músculos lisos (51). Este efeito é mediado diretamente pelo hormônio tireoidiano sobre as células musculares lisas da parede vascular, e ainda por efeito mediado pelos receptores beta-adrenérgicos (15,28). Esta alteração leva a significativas alterações de queda da pressão arterial diastólica (PAD), e consequente aumento do débito cardíaco (DC) como mecanismo compensatório. Os rins sentem esta queda traduzida por queda na pressão arterial média (PAM), e estimulam o eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA), com aumento da reabsorção renal de sódio e aumento do retorno venoso para o coração (52). O aumento do retorno venoso leva a aumento da pré-carga, com maior pressão de enchimento e maior volume de ejeção (15,51,53,55). Soma-se a estes efeitos, os efeitos cronotrópico, com aumento da FC e inotrópico, com aumento da contratilidade, os quais contribuem ainda mais para o aumento do DC. Estas alterações podem ser observadas ao ecocardiograma com maior velocidade de enchimento precoce do ventrículo esquerdo (VE) e mais rápido relaxamento diastólico, efeitos estes independentes da FC (51,53).

### 2.3.3 Avaliação Morfológica e Funcional da Tireotoxicose Sobre o Sistema Cardiovascular

Em resumo, na presença de hipertireoidismo podemos encontrar: disfunção/aumento da atividade sistólica, com incremento do DC, FC e do volume de ejeção, bem como maior velocidade de encurtamento da fibra miocárdica e maior contratilidade; disfunção diastólica, com maior velocidade de relaxamento de VE, e consequente diminuição do relaxamento final e maior pressão de enchimento; queda da PAM devido diminuição da PAD e alargamento da pressão de pulso; diminuição da SVR.

Parâmetro	Eutireoidismo	Hipertireoidismo	Hipotireoidismo
Volume sanguíneo (%)	100%	105,5%	84,5%
Frequência cardíaca (BPM)	72-84	88-130	60-80
Débito Cardíaco (L/min)	4,0-6,0	> 7,0	< 4,5
Resistência Vascular Periférica (SVR) (dyn-seg/cm-5)	1500-1700	700-1200	2100-2700
Fração de Ejeção (%)	> 50	> 65	<- 60
Tempo de Relaxamento Isovolumétrico (mseg)	60-80	25-40	> 80

TABELA 1 - FUNÇÃO CARDÍACA E HEMODINÂMICA NO HIPERTIREOIDISMO

FONTE: Fazio *et al.* (2004). (53)

NOTA: Volume sanguíneo (%); Frequência cardíaca (bpm); Débito Cardíaco (L/min); Resistência Vascular periférica (Dyn-seg/cm5); Fração de Ejeção (%); Tempo de Relaxamento Isovolumétrico (mseg)

A complicada e delicada interação entre os diferentes fatores que determinam a função cardíaca, podem explicar duas das mais importantes manifestações clínicas encontradas no hipertireoidismo: a primeira e mais freqüente, que se caracteriza por baixa tolerância ao exercício, e a segunda, bem menos freqüente nos dias de hoje, é o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A menor capacidade à atividade física é justificada pela diminuição da reserva cardiovascular; já a segunda, se desenvolve devido a perda da contribuição atrial para o enchimento ventricular e o reduzido tempo diastólico, que juntas levam a aumento da pressão diastólica final e congestão.

Outras manifestações freqüentemente encontradas são as palpitações (uma das mais características alterações), taquicardia, dispnéia e ortopnéia (51). A Fibrilação Atrial (FA) é o efeito mais temido, com aumento de sua incidência em torno de 3x, encontrada em até 5% dos casos, principalmente em pacientes acima de 60 anos (14,47). Porém, entre os casos de FA, apenas 1 a 5% é devido ao aumento de hormônio tireoidiano (37). Após restauração do eutireoidismo, ocorre reversão ao ritmo sinusal em 50% dos pacientes, não sendo necessário tratamento complementar (53). Caso contrário, quando existe distúrbio na atividade do nó

sinusal, cardioversão elétrica pode ser necessária, pois a FA é importante fator de risco cardio-embólico. A incidência de todas as arritmias atriais, não apenas de FA, está aumentada, especificamente no grupo de pacientes com TSH < 0,1 mUI/L e naqueles com idade acima de 60 anos.

Morfologicamente, a função do VE é a mais comprometida. Porém, o principal determinante de sua performance permanece duvidoso. O estado de elevado DC resultante do aumento da FC e do volume de ejeção (SV), além da queda na SVR, estão associados a normal ou leve aumento do diâmetro final de VE no final da sístole. Ao avaliar o coração de pacientes com hipertireoidismo, Feldman (56) observou que a velocidade de encurtamento da fibra cardíaca foi maior do que os controles, e quando correlacionou este índice com o estresse da parede do VE ao final da sístole, este índice estava abaixo do normal, demonstrando aumento da contratilidade cardíaca.

Apesar das constatações clínicas, permanece controverso quais alterações na morfologia cardíaca e no perfil hemodinâmico melhor se correlacionam com o grau de disfunção encontrado nos pacientes com hipertireoidismo. Como sabemos, existe um aumento significativo da FC e tendência a arritmias atriais, especialmente em pacientes idosos. Por este motivo, o Holter (monitorização eletrocardiográfica contínua em 24 horas), por ser o melhor exame para o diagnóstico de arritmias sintomáticas e assintomáticas, poderia ser útil.

O ecocardiograma, na presença de hipertireoidismo clínico leve ou ainda subclínico, demonstra, além de alterações na FC, alterações na morfologia cardíaca. (56-58)

Variável	Sigla	Cálculo	Unidade
<b>Fluxo</b>			
Débito sistólico	DS	$IV \times TEVE \times VTEP$ (algoritmo Z MARK)	mL
Débito sistólico indexado	DSI	$DS / \text{área de superfície corpórea}$	mL/m <sup>2</sup>
Débito cardíaco	DC	$DS \times \text{frequência cardíaca}$	L/min
Índice cardíaco	IC	$DC / \text{área de superfície corpórea}$	L/min/m <sup>2</sup>
<b>Resistência</b>			
Resistência vascular periférica	RVP	$([PAM - PVC] / DC) \times 80$	Dinas x s x cm <sup>-5</sup>
Resistência vascular periférica indexada	RVPI	$([PAM - PVC] / IC) \times 80$	Dinas x s x cm <sup>-5</sup> x m <sup>2</sup>
<b>Contratilidade</b>			
Período de pré-ejeção	PPE	Onda q do ECG até abertura da válvula aórtica	ms
Tempo de ejeção do VE	TEVE	Tempo de abertura até fechamento da válvula aórtica	ms
Razão de tempo sistólico	RTS	$PPE / TEVE$	Sem unidade
Índice de velocidade	IV	Primeira derivada <sub>max</sub> / impedância basal	/1000/s
Índice de aceleração	IA	Segunda derivada <sub>max</sub> / impedância basal	/100/s <sup>2</sup>
Índice de trabalho cardíaco esquerdo	ITCE	$(PAM - Pcap) \times IC \times 0,0144$	kg x m/m <sup>2</sup>
<b>Status volêmico</b>			
Conteúdo de fluido torácico	CFT	$1 / \text{impedância basal}$	/kOhm

TABELA 2 - PARÂMETROS AVALIADOS ATRAVÉS DA ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA

FONTE: [http://sociedades.cardiol.br/socjerj/revista/2006\\_06/a2006\\_v19\\_n06\\_art09.pdf](http://sociedades.cardiol.br/socjerj/revista/2006_06/a2006_v19_n06_art09.pdf)

(58)

Estas alterações foram avaliadas no Estudo de Framingham, o qual mostrou que, na presença de valores de TSH < 0,1mUI/L, existe aumento da massa ventricular esquerda com disfunção diastólica<sup>15</sup>, aumento do débito cardíaco (causado pelo aumento da FC e contratilidade) com disfunção sistólica e diminuição da resistência vascular periférica (SVR).

Em 2004, a American Thyroid Association (ATA) divulgou os Guidelines para Diagnóstico e Tratamento da Doença Tireoidiana Subclínica (42), demonstrando que já no estado de hipertireoidismo subclínico, existe aumento da FC, da massa ventricular e de contratilidade, bem como disfunção diastólica, como relaxamento ventricular diminuído. Grande parte destas alterações, conforme a ATA, pode ser acessada através de exame de ecocardiograma.

Outra opção, porém sem consenso para avaliação cardiovascular nestes pacientes é a medida do QTc, acessado através de eletrocardiograma (ECG), que corresponde à medida do intervalo Q-T corrigida pela FC, uma medida indireta da duração da repolarização ventricular. Alguns estudos têm mostrado intervalos alargados, enquanto, outros menores, na presença de hipertireoidismo. Noord (59) avaliou pacientes com hipotireoidismo (os quais apresentam também alargamento

do QTc) em uso de  $LT_4$ , com níveis normais vs. elevados de  $T_4L$ , buscando correlação destes últimos com o QTc. O que se observou foi uma correlação proporcional com os valores de  $T_4L$  e prolongamento do QTc. Por este motivo, esta medida diagnóstica também pode ser utilizada para avaliação cardiovascular em pacientes com disfunção tireoidiana.

Quando se avaliou a hemodinâmica cardiovascular através de ecocardiograma com medidas do DC e da SVR em um estudo utilizando-se  $T_3$  vs. Placebo (59), observou-se queda na SVR e aumento no DC após uso de  $T_3$ , com significância estatística, sendo este último efeito compatível com os já conhecidos efeitos inotrópico e cronotrópico do hormônio tireoidiano. Estas alterações aconteceram de maneira rápida, com início em aproximadamente 3 minutos após a administração de  $T_3$ , sugerindo os efeitos diretos do hormônio tireoidiano como responsáveis. Neste estudo, quando a administração de  $T_3$  foi realizada após infusão de dobutamina, um conhecido medicamento com efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos, não houve significativo aumento dos parâmetros analisados, demonstrando que, após estresse, o coração hipertireoidiano não consegue compensar a demanda cardio-metabólica. Este efeito explica os sintomas de baixa tolerância à atividade física, relatada por muitos pacientes hipertireoidianos.

Em um estudo utilizando Ecocardiograma de Estresse para comparar a função cardíaca em pacientes com hipertireoidismo (15), encontrou-se, em relação aos pacientes eutireoidianos, menor volume sistólico final, maior volume de ejeção e de fração de ejeção, período de pré-ejeção (PPE) mais curto, ou seja, mais rápido, bem como relaxamento isovolumétrico mais rápido. Exceto por este último parâmetro, o qual reflete a atividade diastólica, os outros falharam ao se adaptar ao estresse, com pouca variabilidade de seus valores. Estes achados estão em consonância com os observados clinicamente, uma vez que a intolerância ao esforço experimentada por pacientes hipertireoidianos, refletiu-se pela não adaptação à já existente sobrecarga cardíaca. Outros parâmetros que se mostraram significativamente elevados foram a pressão arterial sistêmica (PAS) e a FC, bem como diminuição da SVR. A FC também falhou ao atingir seu pico durante o estresse. Concluiu-se que, alterações nos parâmetros sistólicos, como fração de ejeção, volume de ejeção, DC, volume sistólico final e PPE, bem como nos parâmetros diastólicos, como relaxamento isovolumétrico do VE, podem se correlacionar com os níveis de  $T_3$  e  $T_4$ .

Faber (51) realizou avaliação ecocardiográfica comparando pacientes com hipertireoidismo e hipertireoidismo subclínico, com a finalidade de definir se existe diferença no impacto cardíaco com diferentes níveis de hormônio tireoidiano, bem como se existe recuperação das alterações com a aquisição do eutireoidismo. Os parâmetros avaliados foram: volume de ejeção (SV), DC, SVR, PAM, pressão de pulso (PP) e a relação SV/PP (volume de ejeção sobre pressão de pulso), representando um índice de *compliance* central (aórtico), bem como alterações eletrocardiográficas. Avaliação dos níveis de adrenalina e noradrenalina também foram realizadas. No grupo de hipertireoidismo subclínico, após melhora do status tireoidiano, houve uma redução de 19% no DC, 11% na FC e aumento de 30% na SVR, e a PAM e SV/PP não se alteraram. Já no grupo de pacientes com hipertireoidismo, houve uma queda de 25% no DC, 7% na FC, e aumento de 46% na SVR, também sem alterações na PAM e na relação SV/PP. Quando ambos os grupos foram avaliados em conjunto, constataram-se algumas correlações significativas: quanto menor o valor de TSH, maior o DC, menor a SVR e maior a SV/PP; bem como quanto maior o nível de T<sub>3</sub> livre (T<sub>3</sub>L), maior o DC, e menores PAM e SVR. Em relação às catecolaminas, apenas a noradrenalina apresentou alteração, sendo seus menores valores encontrados nos pacientes com hipertireoidismo pré-tratamento. Este estudo confirma os achados de Kahaly (15), mostrando que FC e DC são bons preditores da sobrecarga de HT sobre o coração e as alterações sobre a SVR refletem os efeitos sobre a vasculatura periférica. Observou-se ainda que, conforme evidenciado pela magnitude da alteração dos parâmetros após o tratamento, quanto maior o grau do hipertireoidismo, maiores são as alterações cardiovasculares. Ainda, os parâmetros laboratoriais de T<sub>3</sub>L e de TSH se mostraram bons marcadores.

Em um estudo de revisão sobre os efeitos do hormônio tireoidiano sobre o coração (53) concluiu-se que a disfunção diastólica existente no hipertireoidismo se caracteriza, além de aumento dos índices de enchimento precoce do VE, por maior velocidade de relaxamento, independente da FC. A PAS é quase invariavelmente aumentada, enquanto a diastólica (PAD) é diminuída, efeitos decorrentes do aumento no DC e redução na SVR, resultando em clássico estado hiperdinâmico cardiovascular, o qual pode evoluir para um quadro de ICC de alto débito. Concluiu ainda que, em relação ao aumento da massa do VE, sua etiologia ainda não está bem esclarecida. O aumento do DC (causado pelo aumento da FC e do volume de

ejeção) associa-se a normal ou pouco aumento do diâmetro diastólico final, e normal ou minimamente diminuído diâmetro sistólico final.

Com a finalidade de definir os parâmetros para avaliação sistólica em pacientes com disfunção tireoidiana, Tseng (60) recrutou 93 pacientes com doenças tireoidianas diversas, bem como 34 sujeitos eutireoidianos, e submeteu-os a avaliação ecocardiográfica para definição dos tempos sistólicos. Os parâmetros sistólicos avaliados foram o período de pré-ejeção (PPE), o qual foi definido como o intervalo entre o início da onda-Q e o início da abertura da valva aórtica, refletindo a atividade elétrica da sístole miocárdica, antes que a contração ventricular inicie, ou seja, o intervalo entre o início da despolarização ventricular e o início da ejeção ventricular propriamente dita; tempo de contração isovolumétrica (TCIV) que é definido como sendo o período no qual ambas a valvas (atrio-ventricular e aórtica) estão fechadas, mas já existe força de contração ventricular, sem ocorrer portanto, ejeção. Neste período, existe aumento de pressão ventricular, mas o volume se mantém constante; e o tempo de ejeção do VE (TEA), aferido como o tempo entre a abertura da valva aórtica e seu fechamento.

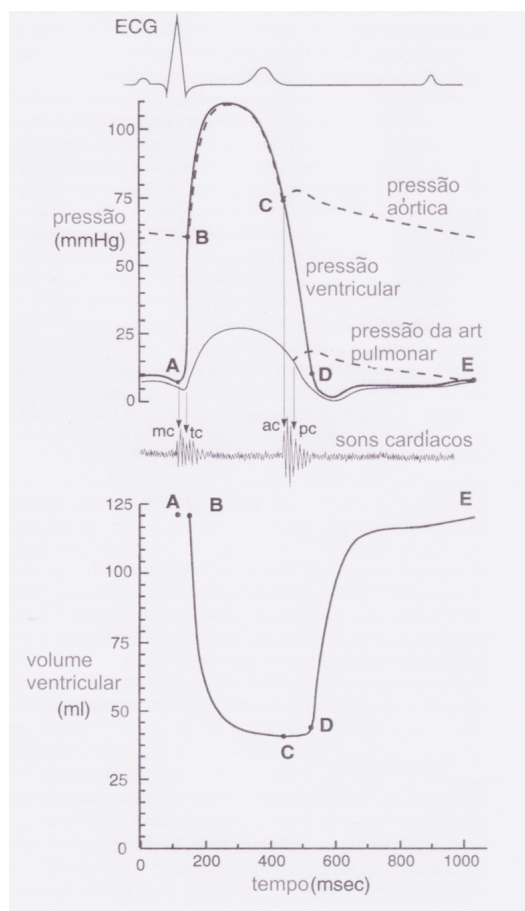


FIGURA 8 - O CICLO CARDÍACO

FONTE: [http://www.unifesp.br/dcir/anestesia/fisio\\_cardio.pdf](http://www.unifesp.br/dcir/anestesia/fisio_cardio.pdf) (61)

LEGENDA: A – Início da fase de contração isovolumétrica. B – Abertura da válvula aórtica e início da fase de ejeção (fase de ejeção rápida e após lenta). C – Início da fase de relaxamento isovolumétrico. D – Abertura da válvula mitral e início da fase de enchimento ventricular. E – Término do enchimento ventricular (volume diastólico final)

O período de pré-ejeção (PPE) representa o período que inicia no início da despolarização elétrica dos ventrículos e vai até o começo da ejeção ventricular propriamente dita. O início desse processo corresponde a um atraso eletromecânico entre a despolarização elétrica e a ativação mecânica. A isto segue-se um tempo de contração isovolumétrica (TCIV), durante o qual a pressão no ventrículo sobe sem mudança do volume ventricular, estando as válvulas atrioventriculares fechadas. O período termina com a abertura das válvulas aórtica e pulmonar. Dos dois intervalos que compreendem o PPE, o TCIV é fisiologicamente o mais importante, já que ele é o reflexo direto da velocidade de contração ventricular bem como do tônus simpático. (60,61)

Na avaliação de Tseng (60), observou-se que, em relação aos pacientes eutireoidianos, houve uma velocidade maior de PPE, TCIV e de PPE/TEA nos



pacientes com hipertireoidismo, sendo esta diferença proporcional à intensidade do hipertireoidismo, ou seja, a velocidade deste parâmetros foi maior nos pacientes com hipertireoidismo sintomáticos em relação aos assintomáticos, e ainda em relação àqueles com hipertireoidismo subclínico. Estas alterações refletem o estímulo ao inotropismo cardíaco exercido pelo hormônio tireoidiano. Este estudo tem servido de parâmetro para desenhos posteriores na correlação do estatus tireoidiano e suas manifestações cardiovasculares. Neste trabalho, todos os hormônios avaliados -  $T_4L$ ,  $T_3L$ ,  $T_4$ total ( $T_4T$ ) e TSH mostraram correlação positiva com os parâmetros ecocardiográficos.

#### 2.3.4 Correlação laboratorial da Tireotoxicose Cardiovascular

O parâmetro que pode se correlacionar de maneira mais fidedigna com o comprometimento cardiovascular é o valor de  $T_3$ , por ser ele o hormônio biologicamente ativo, o qual irá agir direta ou indiretamente no coração e sobre o leito vascular. Em estudo conduzido por Faber (51), mostrou-se correlação positiva entre os valores de  $T_3$  e débito cardíaco (DC), menor pressão arterial média (PAM) e da resistência vascular periférica (SVR), e maior relação do volume de ejeção (SV) sobre pressão de pulso (PP) –  $SV/PP$ , sendo esta relação capaz preditora da complacência aórtica (55).

#### 2.4 O TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO

O tratamento do HP consiste habitualmente no uso de  $LT_4$ , administrada em uma dose única diária, em jejum, aproximadamente trinta minutos antes do desjejum. A dose ideal da  $LT_4$  varia com a idade e o peso do paciente, sendo recomendado para adultos o uso de 1,0 a 1,7  $\mu g/kg$  de peso ideal/dia (3). Deve-se iniciar o tratamento gradativamente com ajustes de dose a cada quatro a seis semanas, conforme os resultados dos exames laboratoriais de TSH e  $T_4L$ . Uma vez atingida a dose de manutenção, nova avaliação da função tireoidiana deve ser feita

periodicamente, a cada seis a doze meses (15).

O tratamento com  $LT_4$  é bem tolerado desde que adequadamente monitorizado. Doses excessivas, capazes de suprimir os níveis de TSH sérico para valores menores que 0,1 mUI/L, associam-se a uma elevação no risco de fibrilação atrial, hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, doença miocárdica isquêmica e de redução da densidade mineral óssea, esta última principalmente em mulheres menopausadas.

Os objetivos primordiais do tratamento com  $LT_4$  visam à normalização das manifestações clínicas, ao restabelecimento do bem-estar físico e mental, com manutenção dos níveis hormonais séricos de TSH e  $T_4L$  dentro dos limites da normalidade.

#### 2.4.1 Dificuldades No Tratamento do Hipotireoidismo

Além de controvérsias de qual o melhor valor de TSH para cada paciente, bem como da identificação de situações que interfiram com a absorção de  $LT_4$  e de seu metabolismo, observa-se ainda, na prática clínica, uma dificuldade na manutenção do TSH sérico dentro do intervalo de normalidade. Estudos demonstram que 20% dos pacientes portadores de hipotireoidismo em terapia com  $LT_4$  encontram-se subtratados (níveis de TSH sérico  $> 4,0$  mUI/L) e outros 20% encontram-se supertratados (TSH sérico  $< 0,4$  mUI/L). Segundo as avaliações realizadas por Canaris *et al.* (10), apenas 60% dos pacientes em tratamento para hipotireoidismo primário possuem o TSH sérico dentro do intervalo de normalidade. Um resultado semelhante foi demonstrado por Hollowell *et al.* (46) que detectaram valores de TSH sérico normais em 67% dos pacientes portadores de hipotireoidismo primário.

É amplamente conhecida a dificuldade em tratar doenças crônicas, como Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial e Dislipidemia, as quais demandam alta taxa de aderência. Elevadas taxas de falha terapêutica são encontradas, podendo chegar a 50% dos casos. Apesar de muitas tentativas de melhorar estes dados, seja com uso supervisionado das doses ou com tabelas de horários para ingestão e de contagem de comprimidos, pouco sucesso tem-se obtido.

No caso do hipotireoidismo, muitas são as situações que podem interferir com esta aderência. O uso de  $LT_4$  deve ser realizado em jejum, uma vez que sua absorção depende do pH gástrico ideal. Sua absorção cai de 80 para 40-64% quando ingerida junto com alimentação. Além disso, alguns tipos de dieta também podem interferir, como é o caso das fibras, soja e algumas bebidas (16,62). Por este motivo, orienta-se o seu consumo pelo menos 20 minutos antes do café da manhã. Doenças ou situações que podem interferir na absorção de  $LT_4$  devem sempre ser lembradas e descartadas ao avaliar um paciente com descontrole hormonal, como intolerância a lactose, doença celíaca, gastrite auto-imune e diminuição na secreção ácida do estômago (16). Estas morbidades podem piorar ou mesmo impedir o controle metabólico tireoidiano.

Algumas medicações podem influenciar no tratamento, algumas já citadas anteriormente, levando a menor absorção de  $LT_4$ , como sulfato ferroso, carbonato de cálcio, sequestradores de ácido biliar, antiácidos de hidróxido de alumínio, sucralfate, poliestireno sulfonado de sódio, colestipol, colestiramina, raloxifeno<sup>9</sup>, assim como outras drogas podem interferir com o seu metabolismo, caso dos anti-convulsivantes em geral (carbamazepina, hidantal, fenobarbital).

Devido à dificuldade de aderência, é bastante comum a omissão de algumas doses de  $LT_4$ , bem como ingestão de vários comprimidos de uma só vez, tentando “compensar” os dias esquecidos. Se considerarmos que uma única dose de  $LT_4$  significa 14% de seu consumo semanal, uma única omissão na semana é suficiente para comprometer a estabilidade terapêutica e, por conseguinte, metabólica. Nesta situação específica, podemos encontrar elevação do TSH, mesmo com valor normal ou normal-alto do  $T_4$ , o que pode levar com que profissionais menos avisados optem por aumentar a dose de  $LT_4$  inadvertidamente. Além disso, estima-se que 20 a 40% dos pacientes em tratamento para hipotireoidismo são clínicamente ou subclínicamente tireotóxicos (10), ou seja, com valor de TSH  $< 0,4$  mUI/L devido excesso de  $LT_4$ .

Um estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro, o qual avaliou 100 pacientes com hipotireoidismo descompensado (17), mostrou que 82% dos pacientes confirmaram não seguir as orientações médicas quanto ao uso correto de  $LT_4$ , seja por não entendimento da prescrição ou ainda por esquecimento. Quando estes pacientes foram seguidos e orientados sobre o uso correto, apenas 16% continuaram apresentando TSH abaixo do valor normal, ou seja, estes pacientes

provavelmente não precisariam estar usando dose tão elevada quanto estavam, caso o fizessem corretamente.

Em estudo realizado no estado do Colorado nos Estados Unidos (10) mostrou que 39,9% das pessoas que vinham utilizando  $LT_4$  apresentavam valores de TSH alterados, enquanto esta taxa foi de 9% na população em geral. Entre todos pacientes com TSH diminuído (em uso ou não de  $LT_4$ ), 57% estavam em uso de  $LT_4$ , ou seja, o hipertireoidismo exógeno mostrou-se mais frequente do que a própria doença endógena.

#### 2.4.2 Novas Opções De Tratamento Do Hipotireoidismo

Conhecendo a grande prevalência de hipotireoidismo e suas dificuldades na aderência o tratamento, bem como os mecanismos de ação do HT sobre o sistema cardiovascular e o impacto de seu excesso sobre a morbi-mortalidade, nos deparamos com o desafio de encontrar novas maneiras de tratar o hipotireoidismo. O objetivo desta busca deve visar a melhora na aderência, com menor morbidade para os pacientes, diminuição de custos, seja para o próprio paciente, uma vez que a dose utilizada poderia ser menor, seja para os sistemas de saúde, evitando métodos de investigação desnecessários na presença de suspeita de má-absorção de  $LT_4$ .

Entre as estratégias propostas nos últimos anos, pode-se citar horários alternativos para o uso de  $LT_4$ , vias de administração diferentes (como injeção intramuscular)<sup>71</sup> e ainda, intervalo maior entre as doses. É importante ressaltar que a busca de um novo regime deve se mostrar efetivo, seguro e sem efeitos colaterais, (principalmente no âmbito cardiovascular).

Seguindo este conceito e buscando alternativas para melhorar a aderência, um estudo foi conduzido por Bach-Huynh *et al.* (16) para avaliar qual seria o melhor horário para administração de  $LT_4$ , comparando três esquemas: (1) em jejum, pelo menos 1 hora antes do café da manhã, (2) junto com café da manhã e (3) à noite, antes de deitar, com intervalo de pelo menos 2 horas após a última refeição. Cada esquema foi mantido por 8 semanas. O regime em jejum foi o mais efetivo, com valor de  $T_4$  maior e de TSH menor do que os outros esquemas, com significância

estatística. Porém, os esquemas alternativos também se mostraram efetivos na manutenção dos níveis de TSH e  $T_4$  dentro da faixa de normalidade. Outra constatação foi de que os valores de  $T_3$  não sofreram alteração no decorrer do estudo, sugerindo que a auto-regulação tecidual tenha sido eficiente em manter a estabilidade metabólica, mesmo quando houveram possíveis distúrbios de absorção decorrentes dos diferentes horários utilizados. Conforme o próprio autor sugere, o esquema em jejum continua sendo o padrão-ouro para o tratamento do hipotireoidismo, entretanto não se deve descartar que outras opções terapêuticas quanto ao horário não possam ser utilizadas, quando a aderência estiver comprometida devido a este motivo.

Um recente relato de 2 casos (18), avaliou duas pacientes com hipotireoidismo que vinham se mostrando descompensadas apesar de altas doses de  $LT_4$  (375 e 200  $\mu\text{g}/\text{dia}$ , respectivamente), com valores de TSH inicialmente de 32,5 e 15,5 mUI/L. Optou-se por instituir a reposição semanal de  $LT_4$ , com doses de 1000 e 750  $\mu\text{g}/\text{semana}$ . No primeiro caso, a dose adotada precisou ser diminuída, uma vez que, após 4 semanas, o TSH caiu para 0,05 mUI/L. Após o ajuste da dose para 750  $\mu\text{g}$ , o TSH atingiu 1,25 mUI/L. Já no segundo caso, o TSH atingiu o nível de 1,93 mUI/L após 4 semanas. Nestes casos, a dose administrada não foi calculada em relação ao peso, tão pouco baseado na dose prévia. Acreditamos que, por este motivo, houve supressão na primeira paciente. De qualquer maneira, o esquema mostrou-se efetivo e não foi relatado qualquer evento adverso relacionado às elevadas doses utilizadas.

Outro relato (19), tratando-se de uma paciente com hipotireoidismo após ablação com Iodo Radioativo para Doença de Graves, o qual vinha se mostrando hipotireoideia apesar de altas doses de  $LT_4$  (até 400  $\mu\text{g}/\text{dia}$ ). Após extensa investigação clínica para afastar doenças disabsortivas, chegou-se ao diagnóstico de má aderência. Para confirmar este diagnóstico, foi administrada  $LT_4$  em dose elevada (1000  $\mu\text{g}$ ) VO à paciente, sendo então avaliado seu perfil hormonal nas horas subsequentes. O valor de  $T_4L$  apresentou um pico após 120 min, seguido por queda e posterior manutenção a partir dos 240 min. O valor de TSH, que vinha se mantendo em torno de 30 mUI/L, apresentou uma queda acentuada já nos primeiros 120 min, com diminuição gradual até os 360 min de avaliação. Como era esperado, o diagnóstico de má absorção foi afastado e uso semanal de dose elevada foi

mantido. Segundo o autor, a estabilidade laboratorial foi mantida no seguimento, mas não relata por quanto tempo e nem os valores hormonais alcançados.

Na tentativa de definir qual a melhor abordagem para pacientes que se mostrem persistentemente com TSH elevado apesar de elevada dose de  $LT_4$ , Morris *et al.* (20) acompanhou uma paciente de 40 anos, usando 300  $\mu\text{g}$  de  $LT_4$  diariamente, a qual apresentava TSH de 77 mUI/L. Após confirmar o valor de TSH e de  $T_4L$ , a mesma foi questionada sobre sua aderência, sendo bastante convincente sobre seu uso estritamente correto. Seguiu-se então a avaliação de possíveis fatores que pudessem estar interferindo com a sua absorção e/ou metabolização, seja o uso de outras medicações ou ainda o horário de seu uso, não sendo encontrado nenhuma anormalidade. A partir deste momento, o autor optou por não realizar o teste de absorção de  $LT_4$ , o qual foi realizado no caso relatado acima, justificando que, na presença de elevada dose de  $LT_4$ , o teste da absorção pode resultar em falso-positivo pois, como se sabe, em casos de hipotireoidismo mal controlado pode haver edema da mucosa intestinal causando déficit de absorção, que seria sobrepujado pela administração de elevada dose. Assim, foi optado por utilizar diretamente uma dose elevada de  $LT_4$ , supervisionada, de 400  $\mu\text{g}/\text{dia}$ , com queda do TSH de 77 para 0,2. Após ajuste da dose para 350  $\mu\text{g}$ , o TSH normalizou e a dose foi mantida, com bom controle da doença. Neste caso, apesar da dose não ser tão elevada como nos outros exemplos, também não foram descritos eventos adversos.

Apesar de estes relatos encorajarem o uso de doses elevadas de  $LT_4$ , o relato de Rives *et al.* (63) na avaliação de  $LT_4$  semanal em uma criança de 11 meses com hipotireoidismo congênito, não mostrou resultados satisfatórios. Porém, a dose que vinha sendo utilizada pela criança, 250  $\mu\text{g}/\text{semana}$  (média de 1,6  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$ ), era bastante inferior ao preconizado para este caso, em torno de 5 a 6  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$ , o que poderia justificar seu insucesso. Quando foi instituída a dose correta para o peso da criança, o TSH caiu para valor próximo do normal, mas a criança acabou evoluindo com óbito, por outras causas não relacionadas.

O maior estudo conduzido para aprimorar o tratamento do hipotireoidismo em casos de má aderência foi conduzido por Grebe *et al.* (64), que avaliou o uso de dose semanal de  $LT_4$  comparado com dose diária, em um estudo *cross-over*, com duração de 12 semanas. A dose avaliada foi de 7 vezes a dose que os pacientes vinham utilizando. Foram avaliados 12 pacientes, com valores de TSH bastante

variáveis no *baseline*, inclusive com valores de TSH chegando a 10 mUI/L, o que compromete a análise crítica deste estudo. Demonstrou haver um pico de  $T_4L$  após 2h do uso de  $LT_4$  em ambos os grupos, sendo maior no grupo de dose semanal, com posterior queda e estabilização nos horários subsequentes. Em relação ao  $T_3L$ , não houve diferença estatística no intervalo de 2h, mas após 4 e 8h, houve diferença estatística entre a dose semanal e diária, com maior valor com a dose semanal. Quando se avaliou o TSH, o mesmo se mostrou elevado no grupo de uso semanal durante todo o intervalo da avaliação, porém com tendência de melhora e aproximação aos valores de uso diário no decorrer do estudo. No início da avaliação, o TSH do grupo de uso semanal era em torno de 6,61 vs. 3,92 mUI/L no grupo diário, e os valores de  $T_3L$  e  $T_4L$  eram menores no grupo que utilizou a dose semanal. Esta diferença pode ter sido decisiva na análise e correlação dos dados, pois, como foi mencionado, existe uma piora na absorção de  $LT_4$  na presença de hipotireoidismo descompensado. Após o uso de dose semanal, os valores de TSH caíram rapidamente nas primeiras horas, se aproximando daqueles encontrados no grupo de dose diária no decorrer do estudo. Após 6 semanas, os valores de TSH foram de aproximadamente 3 e 2 mUI/L, respectivamente, ou seja, o grupo que utilizou a dose semanal apresentou significativa melhora do TSH em relação ao grupo que utilizou a dose diária; houve diferença estatística também nos valores de  $T_3L$  e  $T_4L$ , os quais se mantiveram elevados em todo o período no grupo que utilizou a dose semanal. Além da avaliação hormonal, foram conduzidas avaliações com a finalidade de acessar o metabolismo periférico do hormônio tireoidiano, com a dosagem de globulina ligadora do hormônio sexual (SHBG, colesterol total, lipoproteína de alta densidade, triglicerídeos, gama-GT, TGO (transaminase glutâmico-oxalacética) e TGP (transaminase glutâmico-pirúvica), osteocalcina e Fosfatase Alcalina. A avaliação cardiovascular foi realizada por meio de ecocardiograma, com medida dos tempos sistólicos estabelecidos por Tseng em seu famoso trabalho. Não houve qualquer diferença observada nos parâmetros cardiovasculares ou metabólicos entre os dois grupos. Este estudo abriu definitivamente uma nova fronteira para o tratamento do hipotireoidismo, pois, apesar de ter havido certa flutuação hormonal, não houve qualquer repercussão clínica ou hemodinâmica que impedisse sua utilização.

De maneira similar, mas com intervalo entre as doses um pouco menor, Taylor *et al.* (59) avaliou 7 mulheres com hipotireoidismo em um estudo *cross-over*,

comparando a dose habitual, diária, com esquema de  $LT_4$  2x/sem, sendo cada esquema mantido por 30 dias. Neste estudo não foram encontradas alterações estatisticamente significativas nos valores de TSH,  $T_3T$  ou de  $T_4L$ , bem como na função sistólica acessada por avaliação ecocardiográfica, na qual foram medidos o PPE e o TEA.



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a eficácia do tratamento do hipotireoidismo com  $LT_4$  semanalmente, em comparação ao tratamento habitual com doses diárias de  $LT_4$ . Avaliar o perfil hormonal com o tratamento com  $LT_4$  semanal, bem como seus possíveis efeitos colaterais sobre o sistema cardiovascular.

#### 3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Os objetivos secundários foram:

- a) Avaliar a estabilidade hormonal do tratamento com  $LT_4$  semanal;
- b) Avaliar as possíveis repercussões hemodinâmicas de elevada dose de  $LT_4$ ;
- c) Avaliar as repercussões clínicas de elevada dose de  $LT_4$ ;
- d) Comparar a eficácia do tratamento semanal com o tratamento padrão-ouro, de dose diária de  $LT_4$ .

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

### 4.1 CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA

O presente estudo tem desenho randomizado, aleatorizado, controlado, prospectivo, longitudinal, experimental, comparativo e aplicado.

### 4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DA PESQUISA

O Ambulatório de Tireóide do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) atende em média, 60 pacientes com hipotireoidismo por semana. Foram selecionados 20 pacientes portadores de hipotireoidismo primário previamente diagnosticado, com tratamento prévio com  $LT_4$  em dose estável por pelo menos 3 meses, que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão no estudo e que concordaram em participar da pesquisa. TABELA 3

Os critérios de inclusão dos pacientes na pesquisa foram: Hipotireoidismo primário, compensado clínica e laboratorialmente no momento do screening, por no mínimo três meses, e idade maior que 18 anos.

Os critérios de exclusão dos pacientes na pesquisa foram: pacientes com idade maior do que 60 anos, portadores de doenças graves e debilitantes (Insuficiência Cardíaca, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, câncer, cirrose hepática, história de Acidente Vascular Cerebral com seqüela), uso de medicações que interferissem com a absorção de  $LT_4$ , administradas até 2 horas após o jejum, uso de medicações que interferissem no metabolismo de  $LT_4$  (uso de anticonvulsivantes, glicocorticóides ou análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas-LHRH), doenças disabsortivas, portadores de síndromes coronarianas ou arritmias cardíacas previamente diagnosticadas.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hipotireoidismo primário – TSH elevado e T<sub>4</sub> livre diminuído;</li> <li>· Compensados clínica e laboratorialmente no momento do screening, por no mínimo três meses;</li> <li>· Maiores de 18 anos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Idade &gt; 60 anos;</li> <li>· Portadores de doenças graves e debilitantes (Insuficiência Cardíaca, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, câncer, cirrose hepática, história de Acidente Vascular Cerebral com seqüela);</li> <li>· Uso de medicações que interfiram com a absorção de levotiroxina administradas até 2 horas após o desjejum;</li> <li>· Doenças disabsortivas;</li> <li>· Portadores de síndromes coronarianas ou arritmias cardíacas previamente diagnosticadas.</li> </ul>

TABELA 3 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO  
 FONTE: o autor (2007).

Optou-se pela exclusão de pacientes idosos por alguns motivos: possibilidade de os mesmos apresentarem doenças cardíacas subclínicas desconhecidas dos mesmos, o que os colocaria em risco caso fossem submetidos a qualquer intervenção clínica não estabelecida como segura até o momento; sabe-se que o metabolismo de praticamente todas as medicações encontra-se diminuído neste grupo, o que poderia comprometer a análise dos dados; possível comprometimento de aderência, uma vez que o uso irregular de medicações nesta faixa etária parece ser mais prevalente.

Doenças coronarianas foram excluídas, uma vez que o estado de hipertireoidismo agudo pode levar a alterações hemodinâmicas que exigem aumento da demanda cardíaca, com possível comprometimento coronariano. Isto poderia agravar alguma lesão prévia ou ainda levar a novos déficits isquêmicos. Ainda, pacientes portadores de arritmias foram excluídos porque, como se sabe, o hipertireoidismo pode causar ou desencadear taquiarritmias atriais bem como taquicardia sinusal.

Portadores de doenças disabsortivas foram excluídos pelos mesmos motivos já citados anteriormente, por não podermos prever nestas situações como ocorrerá a absorção e metabolismo da LT<sub>4</sub>.

Doenças crónicas foram descartadas no screening, pelo risco de descompensação súbita durante o estudo, seja esta causada pela própria intervenção proposta ou ainda pela própria história natural da doença, colocando em risco a saúde do paciente, bem como comprometendo a análise estatística dos resultados.

Por último, pacientes que estivessem em uso de medicações que sabidamente interferissem com a absorção e/ou metabolismo de  $LT_4$  também foram excluídos, de maneira análoga ao que foi exposto em relação às doenças disabsortivas.

Das 20 pacientes seleccionadas inicialmente, 1 não compareceu à primeira consulta e outras 5 foram excluídas por apresentaram níveis de TSH fora dos limites normais no momento da randomização.

#### 4.3 METODOLOGIA

A partir da comprovação dos critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram convidados a participar do estudo e a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 1).

Conduziu-se à randomização aleatorizada de 19 pacientes que compareceram à primeira consulta em dois grupos (1 e 2), ou seja, seguiu-se a ordem de entrada no estudo, de maneira alternada, para direccionar cada paciente ao seu respectivo grupo. Desta maneira, as pacientes que recebiam o número par no momento da primeira consulta (2, 4, 6, etc) entraram no grupo 1, e as pacientes que receberam número ímpar (1, 3, 5, etc) entraram no grupo 2.

**Grupo 1:** Composto por 10 pacientes, que foram mantidos com a mesma dose de  $LT_4$  (Puran  $T_4$ ®) que vinham usando até aquele momento (G1d). Este esquema foi mantido por 6 semanas e então os pacientes passaram a utilizar dose semanal de  $LT_4$ , com valor correspondente a 7 vezes o valor da dose diária (G1s). Este esquema foi mantido por mais 6 semanas.

**Grupo 2:** Composto por 9 pacientes, os quais foram inicialmente tratados com  $LT_4$  (Puran  $T_4$ ®), semanalmente, de maneira com que a dose utilizada fosse 7 vezes maior do que a dose originalmente utilizada (G2s). Este esquema foi mantido

por 6 semanas e então os pacientes foram orientados a voltar ao uso de LT<sub>4</sub> diariamente, com a mesma dose original (G2d). Este segundo esquema foi mantido por mais 6 semanas.

Todos os pacientes receberam orientações sobre a sua patologia e foram questionados quanto ao tempo de diagnóstico do hipotireoidismo primário, presença de doenças associadas e uso de medicações concomitantes. A etiologia do hipotireoidismo primário foi avaliada e determinada quando possível.

#### 4.3.1 Avaliação Clínico-Laboratorial Inicial

Na visita inicial, cada paciente foi submetido aos seguintes procedimentos:

- avaliação clínica completa;
- avaliação de possíveis sintomas relacionados ao hipertireoidismo;
- coleta de uma amostra de sangue, pela manhã, em jejum, para a dosagem bioquímica de: TSH, TT<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>L.
- Realização de Ecocardiograma

	Ausente (0)	Leve (1)	Moderado(2)	Grave (3)
Intolerância ao calor e/ou sudorese excessiva				
Alterações no peso corporal				
Palpitações				
Tremores				
Insônia				
Diarréia				

TABELA 4 - AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DE HIPERTIROIDISMO

FONTE: o autor (2007).

NOTA: Os sintomas foram assim categorizados: ausentes quando frequência menor do que 1x/semana, leves quando até 1x/semana; moderados quando 2 a 3x/semana e graves quando 4x/semana ou mais. A alteração do peso corporal foi classificada como leve se menor do que 2Kg; moderada entre 2 e 3Kg; grave se mais do que 3Kg. Os escores do sintomas foram divididos em: 0-6, sintomas sem relação com a função

tireoidiano; 7-12, possivelmente relacionados à tireotoxicose; > 12, provavelmente relacionados a tireotoxicose.

#### 4.3.2 TRATAMENTO ESPECÍFICO COM LT<sub>4</sub> E MONITORIZAÇÃO

Após a realização dos exames basais, os pacientes iniciaram o tratamento com LT<sub>4</sub> (Puran T<sub>4</sub>®), com a dose diária ou semanal, conforme pré-estabelecido após a randomização. Os pacientes foram orientados a iniciar a medicação em dose única diária, em jejum, aproximadamente 30 minutos antes do desjejum no grupo de dose diária, e 1x/semana, repetindo a cada 7 dias, para o grupo de dose semanal. O laboratório farmacêutico Sanofi-Aventis do Brasil forneceu mensalmente a medicação Puran T<sub>4</sub>®, nas doses necessárias, para todos os pacientes durante o período do estudo.

Após 2 e 4h após a administração de LT<sub>4</sub> todos os pacientes foram submetidos a nova coleta de sangue para dosagem de T<sub>4</sub>L e de TT<sub>3</sub>. Na 4<sup>a</sup> hora novo Ecocardiograma foi realizado, bem como avaliação clínica.

Todos os sujeitos da pesquisa foram avaliados após 6 semanas com consulta clínica, realização de coleta de amostra de sangue em jejum para determinação de TSH, T<sub>4</sub>L e TT<sub>3</sub>, bem como nova realização de Ecocardiograma.

#### 4.3.3 Seguimento

Após 6 semanas (D42), os pacientes foram orientados a retornar ao Hospital de Clínicas para os mesmos procedimentos realizados no D0. Após os exames em jejum e consulta clínica, inverteram-se os grupos, sendo que os pacientes que vinham utilizando a dose diária passaram então a usar a dose semanal e vice-versa. Após 2 e 4h da administração da dose de LT<sub>4</sub>, nova coleta laboratorial para análise de T<sub>4</sub>L e TT<sub>3</sub> foi realizada, e novo Ecocardiograma realizado após 4h, bem como avaliação clínica.

Os regimes de tratamento foram mantidos por mais 6 semanas, totalizando 12 semanas (D84) ao final do estudo, quando os pacientes foram orientados a

retornar ao Hospital de Clínicas pra nova consulta clínica e coleta de exames laboratoriais em jejum.

Após esta avaliação os pacientes foram orientados a continuar o esquema de dose diária com o qual estavam habituados e a continuarem o seguimento normalmente no Ambulatório de Doenças Tireoidianas do Hospital de Clínicas.

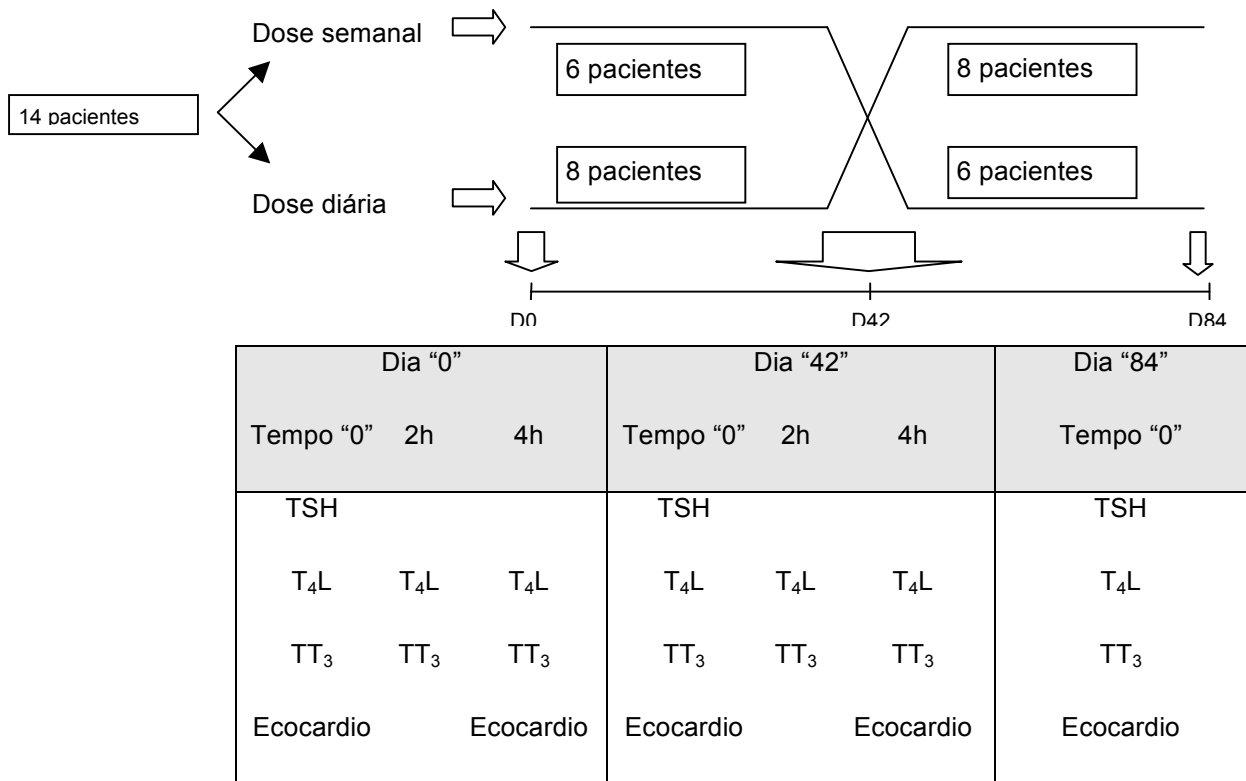


FIGURA 9 - Desenho esquemático da construção do estudo.  
FONTE: o autor, 2007

#### 4.3.4 Acompanhamento e critérios de exclusão durante o estudo

Determinou-se a exclusão imediata de pacientes cujo TSH sérico se encontrava fora dos valores de referência no início da avaliação, ou seja, após a primeira consulta (D0). Desta maneira, 5 pacientes foram excluídos na data da primeira consulta por apresentarem TSH fora dos parâmetros normais, não sendo realizadas novas exclusões até o final do estudo.

Neste estudo, não foi realizada uma avaliação criteriosa dos hábitos alimentares dos pacientes, mas os mesmos foram orientados a manter seu padrão

alimentar habitual e suas atividades físicas habituais durante todo o período do estudo.

#### 4.3.5 Especificações técnicas

Os exames laboratoriais foram realizados pelo Laboratório Frischmann-Aisengart. Os kits utilizados foram, para TSH, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, com valor de referência de 0.49–4.67 mUI/L, e sensibilidade de 0.006 mUI/L, CV  $\leq$  20%. Para T<sub>4</sub> livre, Imunoensaio enzimático por micropartículas, AxSYM Free T<sub>4</sub>, Abbott Diagnostics, com valor de referência de 0.71–1.85 ng/dl, e sensibilidade de 0.40 ng/dl, CV  $\leq$  10%. Para T<sub>3</sub> total, também o teste de Imunoensaio enzimático por micro-partículas, AxSYM T<sub>3</sub>, Abbott Diagnostics, valor de referência de 79.0–149.0 ng/dl, e sensibilidade 30.0 ng/dl, CV  $\leq$  16%.

O Ecocardiograma realizado foi pelo método transtorácico, com dual M-mode system (HP 77020AC, Hewlett Packard, Andover, Massachusetts, USA). Medidas uni e bidimensionais foram realizadas por dois médicos cardiologistas ecocardiografistas, cegos em relação ao regime terapêutico adotado pela paciente. Os exames subseqüentes foram repetidos sempre pelo mesmo ecocardiografista.

Os parâmetros avaliados foram estabelecidos de acordo com Tseng *et al.*: período de pré-ejeção (PPE), tempo de ejeção aórtica (TEA) e tempo de contração isovolumétrica (TCIV), bem como frequência cardíaca (FC).

O estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas (HC) da UFPR. Termo de Consentimento foi aplicado em consulta regular no ambulatório do HC-UFPR, antes da randomização, sendo cada item explicado às pacientes, com esclarecimento das suas dúvidas e posterior assinatura da paciente e do pesquisador principal. Cada paciente levou consigo uma cópia deste termo, ficando outra arquivada com o pesquisador principal.



#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para descrever as variáveis quantitativas foram calculadas as médias e os desvios-padrão, valores mínimos, máximos e medianos. As variáveis categóricas foram descritas por meio de suas freqüências absolutas (n) e relativas.

Foram consideradas significativas as diferenças quando valor de  $p \leq 0,05$  (Kirkwood, 1988)

As análises foram realizadas por meio de aplicativos Microsoft Excel e EpiInfo 6.04.

A avaliação da hipótese de normalidade das variáveis foi realizada através do teste de Shapiro-Wilks. Comparações entre os momentos de avaliação, quando da não rejeição da hipótese de normalidade, foram realizadas através da análise de variância com medidas repetidas, usando-se o teste LSD para comparações dos momentos dois a dois.

Comparações dos grupos em cada momento de avaliação foram realizadas considerando-se o teste t de Student para amostras independentes quando da não rejeição da hipótese de normalidade e quando da rejeição da hipótese de normalidade.

A avaliação do grau de associação entre os níveis de TSH e as demais variáveis foi feita estimando-se o coeficiente de correlação de Spearman. Comparações que envolveram variáveis dicotômicas foram feitas usando-se o teste exato de Fisher.



## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS BASAIS

As características basais, clínicas e laboratoriais, dos 2 grupos de pacientes, foram semelhantes, sem ter sido demonstrada nenhuma diferença estatisticamente significativa. Estes dados estão apresentados na tabela 5.

	G1			G2			P < 0,05 * P < 0,01 **
	Média	SD	CI	Média	SD	CI	
<b>Idade</b>	41,25	N/A	N/A	42,5	N/A	N/A	
<b>Dose LT<sub>4</sub></b>	1,11	0,14	1,02-1,20	1,22	0,08	1,16-1,28	
<b>TSH</b>	2,39	1,19	1,57-3,21	2,38	1,37	1,29-3,47	
<b>T<sub>4</sub>L</b>	1,12	0,17	1,01-1,23	1,13	0,15	1,01-1,25	
<b>TT<sub>3</sub></b>	94,9	6,22	82,78-107,2	93,7	14,65	81,99-105,42	
<b>PPE</b>	90	16,03	79,9-101,1	91,6	9,83	83,74-99,46	
<b>TEA</b>	315	20,7	300-329,34	320	29,6	196,6-343,7	
<b>TCIV</b>	55	13,34	45,7-64,4	75	29,6	51,4-98,6	
<b>PPEA/TEA</b>	0,292	0,05	0,258-0,326	0,286	0,04	0,285-0,289	
<b>FC</b>	79,2	11,10	71,51-86,89	87,5	7,28	81,68-93,3	

TABELA 5 - CARACTERÍSTICAS BASAIS

FONTE: O autor (2007)

NOTA: Teste t de Student para amostras independentes: p < 0,05 (\*); p < 0,01; (\*\*)

LEGENDA: Idade (anos), Dose LT<sub>4</sub> µg/Kg/dia; TSH (mUI/L); T<sub>4</sub>L (ng/dl); TT<sub>3</sub> (ng/dl); TEA (ms); TCIV (ms); PPEA/TEA (N/A); FC (bpm)

Ambos os grupos de pacientes foram constituídos apenas pacientes do sexo feminino.

Quanto à etiologia do hipotireoidismo, 100% dos casos apresentavam hipotireoidismo primário (11 devido Tireoidite de Hashimoto - 78%; 2 devido cirurgia tireoidiana - 14%; e 1 paciente após ablação tireoidiana por radio-iodo - 8%).

A avaliação inicial do grupo total (n=14) demonstrou que 100% de todos os pacientes apresentavam hipotireoidismo laboratorialmente compensado, sendo os

valores de TSH de 2,39 e 2,38, de T<sub>4</sub>L 1,12 e 1,13, e de TT<sub>3</sub> 94,9 e 93,7, para G1 e G2 respectivamente.

Na avaliação basal das características hemodinâmicas, também não foram encontradas alterações significativas, não sendo demonstrado qualquer tipo de comprometimento cardiovascular prévio.

## 5.2 AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO NOS GRUPOS

Todas as variáveis analisadas durante o período de 3 meses de seguimento do estudo foram avaliadas de maneira isolada para cada grupo, nas 6 primeiras semanas (G1d e G2s) e nas últimas 6 semanas (G1s e G2d), com o objetivo de avaliar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre cada variável.

### 5.2.1 Análise Do Primeiro Período de 6 Semanas (D0 à D42): G1d e G2s

Após o início da terapia com LT<sub>4</sub>, os pacientes foram orientados a retornar ao Hospital de Clínicas para novos procedimentos, após 6 semanas (D42). (Tabela 6)

Na coleta de jejum, correspondendo a um intervalo de 24 horas após a última dose no grupo de dose diária e de 7 dias no grupo de dose semanal, não foram evidenciadas alterações significativas nos valores hormonais, em relação a seus valores basais.

A avaliação dos valores de TSH mostrou que, no G1d houve uma tendência de queda (2,39 para 2,03) e no G2s, tendência de aumento (2,38 para 3,32), mas ambos sem valor estatisticamente significativo.

A curva de evolução do T<sub>4</sub>L mostrou algumas alterações: nos 2 grupos existiu um pico de T<sub>4</sub>L, com forte diferença estatística ( $p < 0,01$ ) em relação a seus valores basais. Esta diferença se manteve relativamente estável até a 4<sup>a</sup> hora e, a partir de então, esta diferença deixou de existir, sendo que, ao final do período (24 horas e 7 dias para os grupos de dose diária e semanal respectivamente), os valores eram

similares aos valores basais (1,12 para 1,22 no G1d e 1,13 para 1,04 no G2s), sem diferença estatística entre estes valores.

Os valores de  $TT_3$  mantiveram-se estáveis durante todo o período, sem a presença de pico observada com os valores de  $T_4L$  e mantendo-se estáveis do início (94,9 e 93,7, G1d e G2s, respectivamente) até o final (97,3 e 89,8, G1d e G2s, respectivamente).

Na avaliação dos tempos sistólicos, não houve aumento de velocidade de nenhum dos parâmetros, sendo que todos mantiveram valores similares entre o período basal e após a dose de  $LT_4$ . Além disso, a FC manteve-se estável na avaliação dos 2 grupos.

D0 à D42	G1d (dose diária)			G2s (dose semanal)		
	Média	SD	IC	Média	SD	IC
TSH						
basal	2,39	1,19	1,57-3,21	2,38	1,37	1,29-3,47
6sem	2,03	1,31	1,13-2,93	3,32	3,1	0,84-5,8
T <sub>4</sub> L						
basal	1,12	0,17	1,01-1,23	1,13	0,15	1,01-1,25
2h	1,19	0,18	1,07-1,31	1,91	0,66	1,39-2,43
4h	1,16	0,24	1,00-1,32	1,91	0,49	1,52-2,30
6sem	1,22	0,22	1,07-1,37	1,04	0,24	0,85-1,23
TT <sub>3</sub>						
basal	94,9	17,59	92,8-107	93,7	14,64	81,99-105,4
2h	93,4	18,04	80,9-105,9	91,3	35,08	49,2-108
4h	93,6	20,3	79,5-107,7	91,5	10,19	83,4-99,6
6sem	97,3	12,7	88,5-96,1	89,8	14,07	78,6-101,0
TEA						
basal	315	20,7	300-329,3	320	29,6	196,6-343,7
4h	311	21,0	296,7	315	25,0	295-335
TCIV						
basal	55	14,39	45,1-64,9	75	29,6	51,4-98,6
4h	56,8	13,3	47,6-66,0	74,16	20,10	58,0-90,2
PPEA/TEA						
basal	0,283	0,05	0,258-0,326	0,286	0,04	0,285-0,289
4h	0,280	0,07	0,276-0,284	0,285	0,04	0,243-0,307
FC						
basal	79,25	11,10	71,5-86,8	87,5	7,28	81,6-93,3
4h	80,1	8,30	74,4-85,6	84,8	5,07	70,4-78,4
Avaliação clínica						
basal	4,88	1,41	3,50-6,26	4,71	1,22	3,41-6,01
4h	6,00	2,17	3,88-8,12	5,33	1,21	4,04-6,62

TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS, HEMODINÂMICAS E CLÍNICAS, BASAIS E APÓS 6 SEMANAS DE G1D E G2S

FONTE: o autor (2007)

LEGENDA: TSH (hormônio tireoestimulante) - mUI/L; T<sub>4</sub>L (T<sub>4</sub> livre) - ng/dl; TT<sub>3</sub> (T<sub>3</sub> total) - ng/dl; TEA(tempo de ejeção aórtica) - ms; TCIV (tempo de contração isovolumétrica) - ms; PPEA/TEA - (relação entre o período de pré-ejeção aórtica e o tempo de ejeção aórtica) - N/A; FC (frequência cardíaca) - bpm;

NOTA: o intervalo de 6 semanas indicado nos valores hormonais, representa 24 horas em relação à última dose de L<sub>T4</sub> no G1d e a 7 dias após última dose de L<sub>T4</sub> no G2s.

### 5.2.2 Análise Do Segundo Período de 6 Semanas (D42 à D84): G1s e G2d

Encerrados os procedimentos no D42, os pacientes foram mais uma vez orientados a retornar ao Hospital de Clínicas após mais 6 semanas (D84). (Tabela 7)

Neste momento foi realizada nova coleta de exames laboratoriais em jejum para dosagem de TSH, T<sub>4</sub>L e TT<sub>3</sub>. Este último momento representa um período de 7 dias desde a última dose para o G1s (o qual utilizou dose semanal) e de 24 horas para o G2d (que utilizou dose diária).

D42 à D84	G1s (dose semanal)			G2d (dose diária)		
	Dose semanal	SD	IC	Dose diária	SD	IC
TSH						
basal	2,03	1,40	1,06-3,00	3,32	3,10	0,9-5,72
6sem	3,55	2,64	1,73-5,37	1,67	1,96	0,11-3,31
T <sub>4</sub> L						
basal	1,22	0,45	0,91-53	1,04	0,45	0,68-1,40
2h	1,91	0,75	1,40-2,42	1,13	0,49	0,74-1,52
4h	1,78	0,68	1,31-2,25	1,13	0,48	0,75-1,51
6sem	0,92			1,16	0,47	1,79-1,53
TT <sub>3</sub>						
basal	97,3	34,58	73,4-121,2	89,8	36,30	60,8-118,8
2h	92,6	33,16	69,7-115,5	78,7	31,98	23,2-114,2
4h	93,9	33,00	71,1-116,7	84,4	33,69	57,5-111,3
6sem	84,8	29,6	64,3-105,3	95,1	38,68	53,5-125,3
PPEA						
basal	85	31,26	43,4-106,6	86,6	34,57	59,0-114,2
4h	83,75	33,20	63,75-106,76	90	35,92	61,3-118,7
TEA						
basal	299	102,80	227,8-370-2	300	24,49	280,5-319,5
4h	288,7	101,85	118,2-259,3	290	17,51	276-304
TCIV						
basal	53,1	21,66	38,1-68,1	69,16	22,45	51,2-87,06
4h	56,8	21,27	42,1-71,5	70,8	20,59	54,4-87,2
PPEA/TEA						
basal	0,292	0,11	0,222-0,363	0,286	0,035	0,266-0,306
4h	0,288	0,11	0,218-3,58	0,303	0,032	0,283-0,323
FC						
basal	76	26,87	57,4-94,6	81,5	9,18	74,2-88,8
4h	78,2	27,52	59,2-97,2	80,6	7,42	74,7-86,5
Avaliação clínica						
basal	5,75	0,70	5,07-6,43	5,33	1,03	4,23-6,43
4h	5,75	0,88	4,89-6,61	5,50	1,37	4,04-6,96

TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS, HEMODINÂMICAS E CLÍNICAS, BASAIS E APÓS 6 SEMANAS DE G1S E G2D

FONTE: o autor (2007).

LEGENDA: TSH (hormônio tireoestimulante) - mUI/L; T<sub>4</sub>L (T<sub>4</sub> livre) - ng/dl; TT<sub>3</sub> (T<sub>3</sub> total) - ng/dl; TEA (tempo de ejeção aórtica) - ms; TCIV (tempo de contração isovolumétrica) - ms; PPEA/TEA - (relação entre o período de pré-ejeção aórtica e o tempo de ejeção aórtica) - N/A; FC (frequência cardíaca) - bpm;

NOTA: o intervalo de 6 semanas indicado nos valores hormonais, representa 7 dias após última dose de L<sub>T4</sub> no G1s e a 24 horas em relação a última dose de L<sub>T4</sub> no G2d.



Os valores de TSH mantiveram-se estáveis neste período em ambos os grupos, variando de 2,03 para 3,55 com valor de  $p=0,17$  e de 3,32 para 1,67, também com valor de  $p=0,17$ , em G1s e G2d, respectivamente.

Assim como observado no primeiro período da avaliação, os valores de  $T_4L$  mostraram pico após os 120 minutos da administração de  $LT_4$ . Desta vez, apenas o G1s, o qual utilizou a dose semanal, mostrou-se estatisticamente significativo, com  $p<0,001$  (1,22 para 1,91 no G1s e 1,04 para 1,13 no G2d). Ao final do período (D84), o valor do  $T_4L$  no G1s foi estatisticamente menor ( $p<0,01$ ) do que o valor basal, sendo o contrário observado no G2d, o qual apresentou aumento do  $T_4L$  de 1,04 para 1,16 ( $p<0,01$ ).

Na avaliação dos valores de  $TT_3$ , apesar de ter ocorrido uma queda significativa nos valores após 120 minutos (97,3 para 92,6 no G1s e de 89,8 para 78,7 no G2d), com valor de  $p<0,05$ , esta diferença se desfez após 240 minutos, com evolução dos valores de 92,6 para 93,4 e de 78,7 para 84,4 em G1s e G2d. Porém, ao final das 6 semanas, o grupo que utilizou a dose semanal (G1s) apresentou menor valor de  $TT_3$  em relação ao valor inicial (97,3 para 84,8, com  $p<0,01$ ). Esta alteração não foi encontrada com o grupo que fez uso de dose diária (G2d), o qual variou de 89,8 para 95,1, com valor de  $p=0,22$ .

Em todos os momentos de avaliação não foi observada qualquer disfunção sistólica e nem variação na FC.

### 5.2.3 Avaliação do G1 Com os Diferentes Tipos de Tratamento

Ao se definir um estudo *cross-over*, parte-se do princípio de que o paciente é seu próprio controle, em momentos diferentes. Então, a próxima análise realizada foi a comparação dos pacientes do G1 nas 6 primeiras semanas (G1d, quando utilizou a dose diária) com as últimas 6 semanas (G1s), quando utilizou a dose semanal. (Tabela 8)

	G1d	G1s	Valor de <i>p</i>
	(dose diária)	(dose semanal)	
	Média	Média	
TSH			
basal	2,39	2,03	0,57
6sem	2,03	3,55	0,15
FT4			
basal	1,12	1,22	0,36
2h	1,19	1,91	0,0006**
4h	1,16	1,78	0,0011**
6sem	1,22	0,92	0,004**
TT3			
basal	94,9	97,3	0,76
2h	93,4	92,6	0,92
4h	93,6	93,9	0,96
6sem	97,3	84,8	0,04*
TEA			
basal	315	299	0,12
4h	311	288,7	0,14
TCIV			
basal	55	53,1	0,79
4h	56,8	56,8	1,00
PPEA/TEA			
basal	0,283	0,292	0,79
4h	0,280	0,288	0,80
FC			
basal	79,25	76	0,54
4h	80,1	78,2	0,67
AVALIAÇÃO CLÍNICA			
basal	4,88	5,75	0,66
4h	6,00	5,75	0,58

TABELA 8 – G1d vs. G1s

FONTE: o autor (2007).

LEGENDA: TSH (hormônio tireoestimulante) - mUI/L; T<sub>4</sub>L (T<sub>4</sub> livre) - ng/dl; TT<sub>3</sub> (T<sub>3</sub> total) - ng/dl; TEA (tempo de ejeção aórtica) - ms; TCIV (tempo de contração isovolumétrica) - ms; PPEA/TEA - (relação entre o período de pré-ejeção aórtica e o tempo de ejeção aórtica) - N/A; FC (frequência cardíaca) - bpm;

NOTA: o intervalo de 6 semanas indicado nos valores hormonais, representa 24 horas após a última dose L<sub>T4</sub> no G1d e a 7 dias após última dose de L<sub>T4</sub> no G1s

### 5.2.3.1 Avaliação hormonal

Os valores de TSH foram semelhantes antes da instituição dos respectivos esquemas, com valores basais de 2,39 e 2,03, com  $p=0,57$  (G1d e G1s, respectivamente) e após 6 semanas de cada regime, com valores correspondentes a 2,03 e 3,55,  $p=0,15$ . Com o uso de dose diária houve tendência de queda do TSH, mas

estatisticamente insignificante ( $p=0,29$ ), bem como houve tendência de aumento com o uso de dose semanal ( $p=0,17$ ), também sem diferença estatística, conforme podemos observar na figura 10.

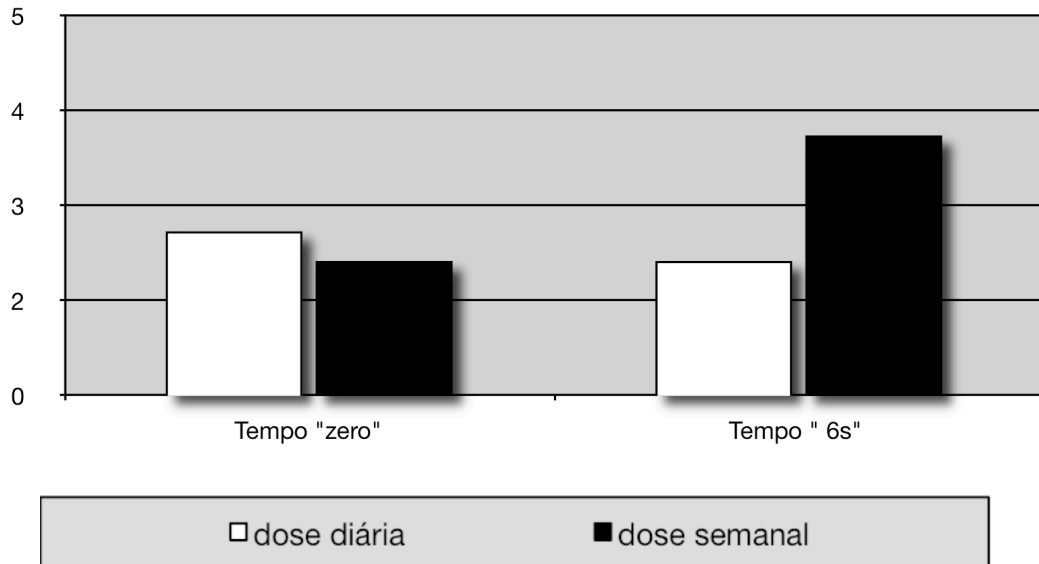


FIGURA 10 - VALORES DE TSH NO G1d vs. G1s  
 FONTE: o autor, 2007

A análise do  $T_4L$  demonstrou um pico ocorrido após 120 minutos, nos 2 esquemas, que se manteve até os 240 minutos, mostrando importante diferença estatística em ambos momentos ( $p < 0,01$ ). A evolução dos valores de  $T_4L$  no G1d foi de  $1,12 \rightarrow 1,19 \rightarrow 1,16 \rightarrow 1,22$  e no G1s de  $1,22 \rightarrow 1,91 \rightarrow 1,78 \rightarrow 0,92$  (Figura 11). Entre estes intervalos, apenas os valores basais não apresentaram diferença estatística, sendo os demais com diferenças compatíveis com valores de  $p < 0,01$ . Ao término das 6 semanas, no G1d, que utilizou a dose diária, o  $T_4L$  manteve-se estável, sem diferença estatística em relação ao seu valor basal, mas quando foi utilizada dose semanal, houve queda do  $T_4L$  de 1,22 para 0,92, com  $p < 0,01$ .

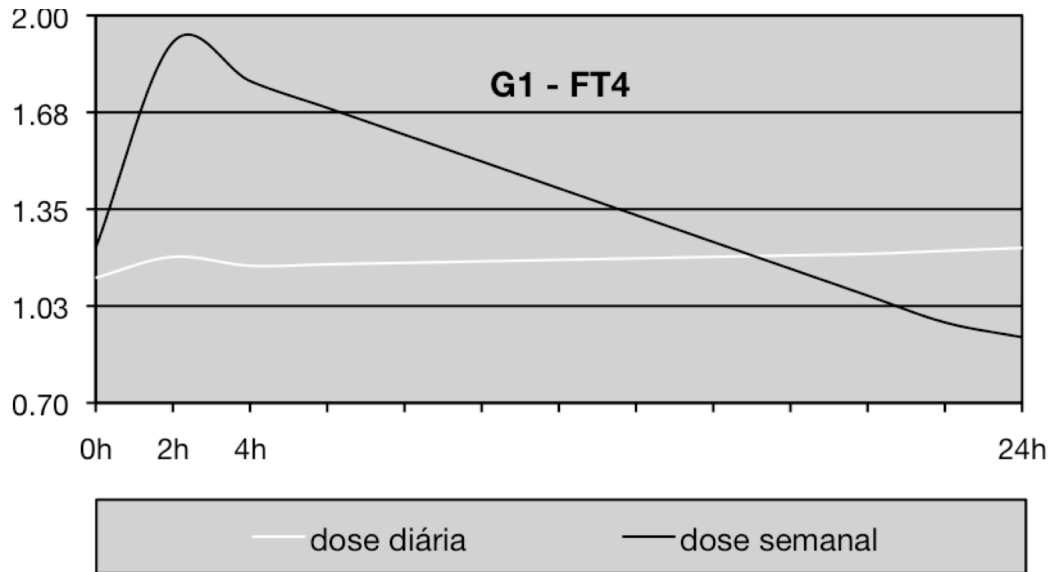


FIGURA 11 - CURVA DE EVOLUÇÃO DOS VALORES DE T4L NO G1d vs. G1s

FONTE: o autor, 2007

NOTA: para a curva de dose diária, considera-se o último momento do gráfico como sendo 24 horas a última dose de  $L_{T4}$ . Para a curva de dose semanal, considera-se o último momento do gráfico como sendo 7 dias após última dose de  $L_{T4}$

Como esperado, os valores de  $TT_3$  foram semelhantes para os 2 esquemas,. Os valores basais, semelhantes entre si (94,9 e 97,3 com  $p=0,76$ , G1d e G1s, respectivamente), evoluíram com tendência de queda no G1d (94,9 para 93,4 com  $p=0,47$ ) e no G1s (97,3 para 92,6,  $p=0,09$ ), ambos insignificantes estatisticamente. Porém, ao se analisar a evolução até o final das 6 semanas, observou-se tendência de aumento em relação ao valor basal, no G1d, mas sem significância estatística (94,9 para 97,3,  $p=0,59$ ). Já em G1s, com a dose semanal, houve queda estatisticamente significativa do valor basal até as 6 semanas (97,3 para 84,8,  $p<0,05$ ). (Figura 12)

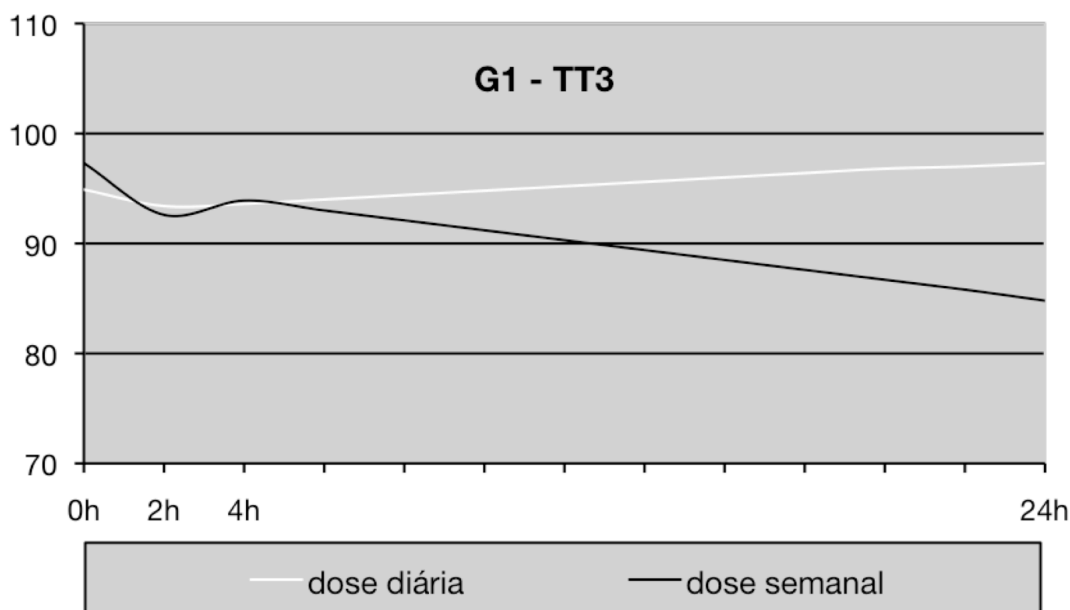


FIGURA 12 - CURVA DE EVOLUÇÃO DOS VALORES DE TT<sub>3</sub> NO G1d vs. G1s

FONTE: o autor, 2007

NOTA: para a curva de dose diária, considera-se o último momento do gráfico como sendo 24 horas a última dose de L<sub>T4</sub>. Para a curva de dose semanal, considera-se o último momento do gráfico como sendo 7 dias após última dose de L<sub>T4</sub>

### 5.2.3.2 Avaliação hemodinâmica

A função sistólica se manteve preservada nos pacientes do G1, independentemente do tipo de tratamento utilizado.

O TEA não mostrou incremento em seus valores em nenhum dos grupos, pelo contrário, houve tendência à queda em relação aos valores basais (315 para 311,  $p=0,28$  e 299 para 288,7 com  $p=0,76$ , G1d e G1s, respectivamente. ao se comparar os valores basais entre si, encontramos semelhança de resultados ( $p=0,79$ ), a qual se manteve após as 6 semanas ( $p=1,00$ ).

O TCIV, apesar de ter apresentado tendência a algumas alterações, estas não se mostraram estatisticamente significativas. No G1d, os valores evoluíram de 55 para 56,8,  $p=0,50$  e em G1s, de 53,1 para 56,8,  $p=0,19$ .

A relação PPEA/TEA também manteve-se estável com ambos tratamentos, com valores basais de 0,283 e 0,292 (estatisticamente semelhantes,  $p=0,79$ ) e de 0,280 e 0,288 (também semelhantes,  $p=0,80$ ) após 4h do uso da dose de L<sub>T4</sub>. Ao se comparar os valores isoladamente, em G1d e em G1s não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,67$  e 0,91, respectivamente).

A FC, assim como todos os parâmetros sistêmicos, não sofreu alteração com a  $LT_4$ . Em G1d evoluiu de 79,25 para 80,1 ( $p=0,75$ ) e no G1s de 76 para 78,2 ( $p=0,64$ ), apresentando também semelhança de valores entre os 2 grupos.

#### 5.2.3.3 Avaliação clínica

Antes e após receber a dose de  $LT_4$  os pacientes passaram por uma consulta clínica direcionada aos principais sintomas relacionados ao hipertireoidismo.

Os valores basais da categorização dos sintomas não mostrou nenhuma diferença nas características basais, 4,88 e 5,75 em G1d e G1s, sem diferença estatística entre os 2 grupos (0,66), bem como após o uso de  $LT_4$ , não sendo observado aumento destes índices, evoluindo de 4,88 para 6,00 quando se utilizou a dose diária e permanecendo em 5,75 antes e após a  $LT_4$  quando se utilizou a dose semanal, com valores de p de 0,27 e 1,00, respectivamente. 4,62 para 4,50 no g1d e G1s.

#### 5.2.4 Avaliação de G2 Com Os diferentes Tipos de Tratamento

Ao se comparar o G2 nos diferentes momentos, com as doses diária (G2d) e semanal (G2s), percebem-se valores semelhantes. (Tabela 9)

	<b>G2d</b> <b>(dose diária)</b> Média	<b>G2s</b> <b>(dose semanal)</b> Média	Valor de <i>p</i>
TSH			
basal	3,32	2,38	0,51
6sem	1,67	3,32	0,30
FT4			
basal	1,04	1,13	0,46
2h	1,13	1,91	0,02
4h	1,13	1,91	0,006
6sem	1,16	1,04	0,41
TT3			
basal	89,8	93,7	0,65
2h	78,7	87,4	0,92
4h	84,4	91,5	0,29
6sem	95,1	89,8	0,54
TEA			
basal	86,6	91,6	0,45
4h	90	86,6	0,67
TCIV			
basal	300	320	0,23
4h	290	315	0,11
PPEA/TEA			
basal	69,16	75	0,70
4h	70,8	74,16	0,78
FC			
basal	0,286	0,286	0,94
4h	0,303	0,285	0,16
AVALIAÇÃO CLÍNICA			
basal	5,33	4,71	0,80
4h	5,50	5,33	0,82

TABELA 9 - G2s vs. G2d

FONTE: o autor (2007)

LEGENDA: TSH (hormônio tireoestimulante) - mUI/L; T<sub>4</sub>L (T<sub>4</sub> livre) - ng/dl; TT<sub>3</sub> (T<sub>3</sub> total) - ng/dl; TEA (tempo de ejeção aórtica) - ms; TCIV (tempo de contração isovolumétrica) - ms; PPEA/TEA - (relação entre o período de pré-ejeção aórtica e o tempo de ejeção aórtica) - N/A; FC (frequência cardíaca) - bpm;

NOTA: o intervalo de 6 semanas indicado nos valores hormonais, representa 24 horas após a última dose L<sub>T4</sub> no G1d e a 7 dias após última dose de L<sub>T4</sub> no G1s.

NOTA: o intervalo de 6 semanas indicado nos valores hormonais, representa 7 dias após última dose de L<sub>T4</sub> no G2s e a 24 horas em relação a última dose de L<sub>T4</sub> no G2d.

### 5.2.4.1 Avaliação hormonal

O TSH se mostrou semelhante antes e após a  $LT_4$ . Os valores basais, 2,38 e 3,32, evoluíram para 3,32 e 1,67, no G2s e G2d, respectivamente, com  $p=0,25$  e 0,17. Ao se comparar os valores entre si, não se observou qualquer diferença, seja nos valores basais, 2,38 e 3,32 ( $p=0,51$ ), seja após as 6 semanas, 3,32 e 1,67 ( $p=0,30$ ), apesar de ser demonstrada tendência a queda quando se utilizou a dose diária e tendência a elevação quando se utilizou a dose semanal. (Figura 13)

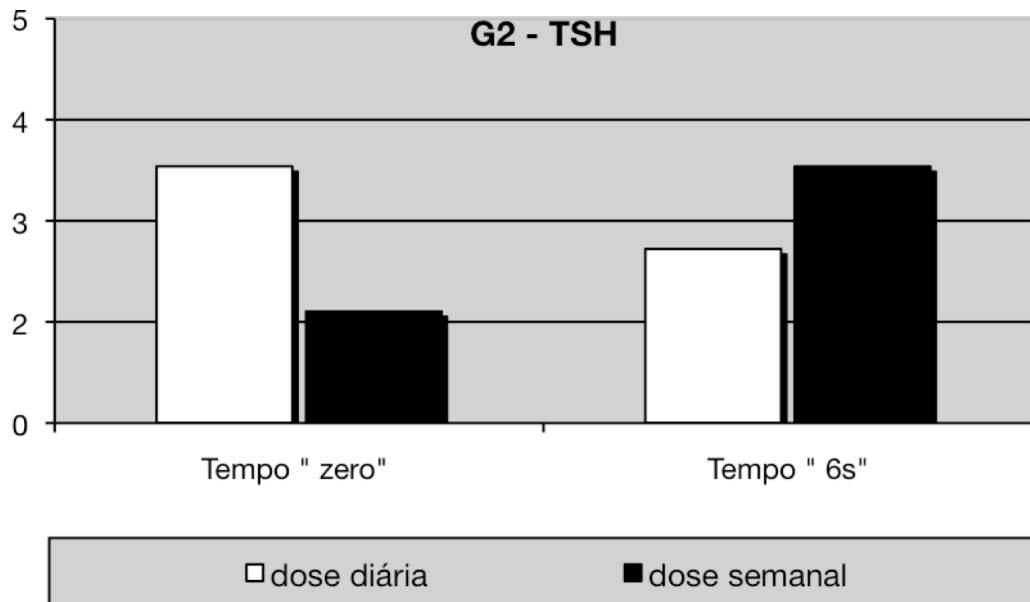


FIGURA 13 - VALORES DE TSH NO G2d vs. G2s

FONTE: o autor (2007)

O perfil do  $T_4L$  foi similar ao observado no G1, com pico em ambos os tipos de tratamento, o qual se manteve até a 4ª hora, sendo os valores estatisticamente diferentes entre os regimes.

Ao se comparar os valores basais, 1,13 e 1,04, não houve diferença estatística, com  $p=0,46$ . Após a dose de  $LT_4$ , estes valores evoluíram para 1,91 e 1,13 aos 120 minutos ( $p=0,02$ ) e para 1,91 e 1,13 após 240 minutos ( $p=0,006$ ), ambos estatisticamente significativos, quando comparados G2s e G2d. O uso de  $LT_4$



semanal levou a um incremento estatisticamente significativo ( $p < 0,01$ ), que não foi observado com a dose diária, a qual apresentou  $p = 0,06$ . Os valores ao final de cada esquema foram semelhantes entre si ( $p = 0,41$ ), mas quando analisamos cada grupo, observamos que houve tendência de queda deste valor em relação ao basal, quando se utilizou a dose semanal, porém sem diferença estatística (1,13 para 1,04,  $p = 0,17$ ). Com o uso de dose diária, não foi observada queda, e sim aumento do valor de 1,04 para 1,16, desta vez com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ). Abaixo pode-se observar a evolução dos valores de  $T_4L$  com cada esquema de tratamento. (Figura 14)

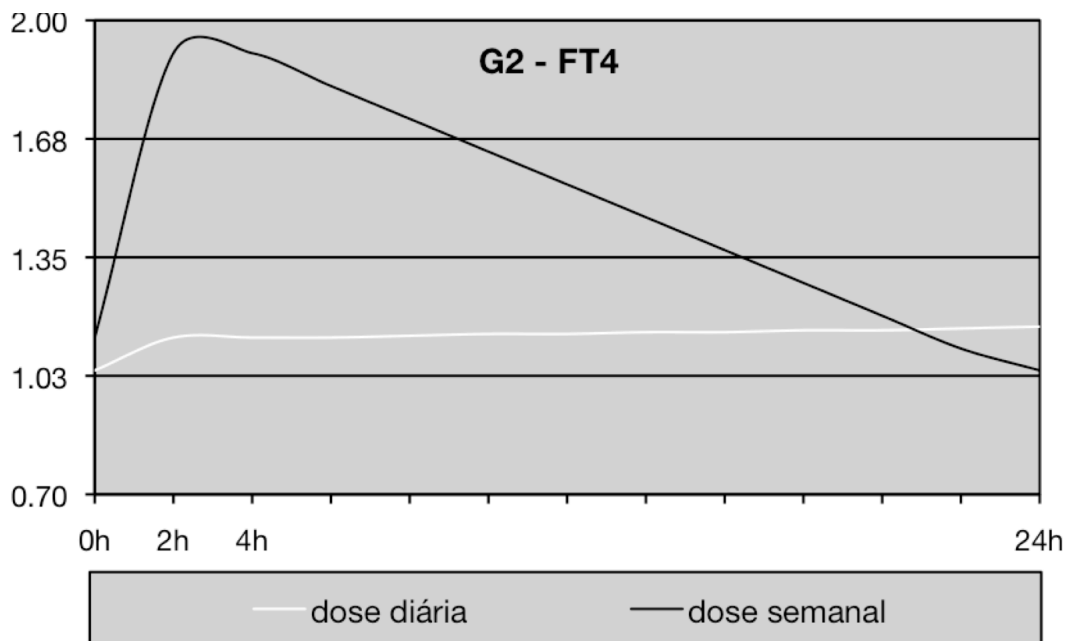


FIGURA 14 - CURVA DE EVOLUÇÃO DOS VALORES DE  $T_4L$  NO G2d vs. G2s

FONTE: o autor (2007)

NOTA: para a curva de dose diária, considera-se o último momento do gráfico como sendo 24 horas a última dose de  $L_{T_4}$ . Para a curva de dose semanal, considera-se o último momento do gráfico como sendo 7 dias após última dose de  $L_{T_4}$

Os valores de  $TT_3$  se mantiveram mais estáveis, sendo estatisticamente comparáveis em todos os momentos. Os valores basais de  $TT_3$  foram de 93,7 e 89,8, com  $p = 0,65$ , no G2s e G2d, respectivamente. Após as doses de  $L_{T_4}$ , houve tendência de queda no G2s (93,7 para 87,4,  $p = 0,20$ ) e queda estatisticamente significativa no G2d (89,8 para 78,7,  $p = 0,02$ ). Porém, ao se comparar os 2 valores

não houve diferença estatística ( $p=0,92$ ). Apesar desta “queda” após os 120 minutos, os valores voltaram a subir aos 240 minutos (91,5 e 84,8 no G2s e G2d, respectivamente), e os mesmos foram semelhantes do ponto de vista estatístico. Ao final de cada esquema, os valores foram semelhantes aos valores iniciais (G2s: 93,7 basal e 89,8 final; G2d: 89,9 basal e 95,1 final, com  $p=0,65$  e  $0,22$ , respectivamente) e semelhantes entre si (89,8 e 95,1, para o G2s e G2d, respectivamente). (Figura 15)

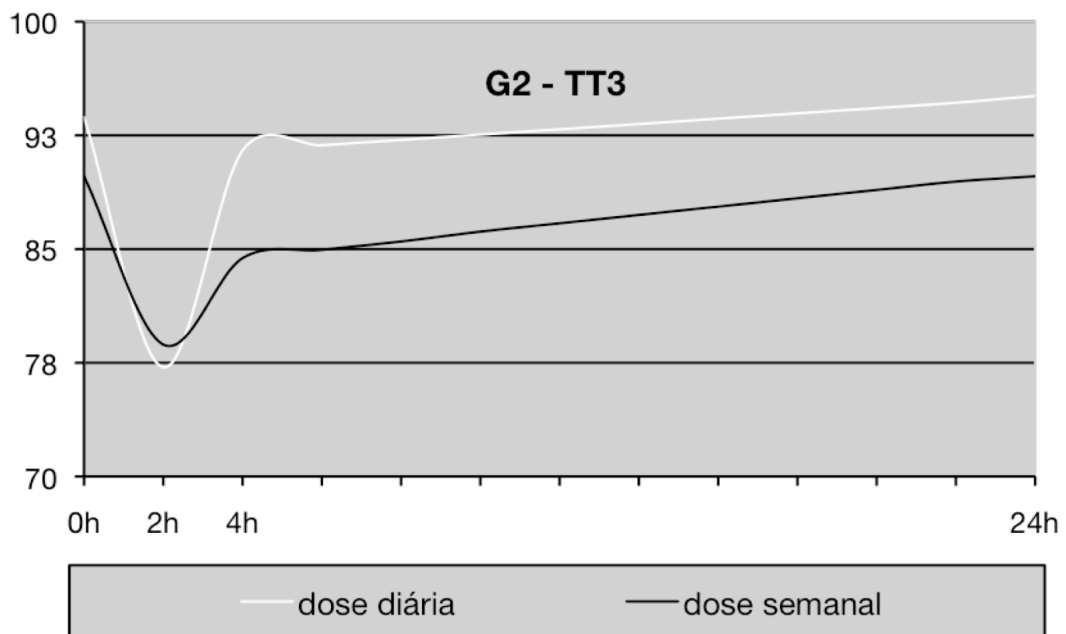


FIGURA 15 - CURVA DE EVOLUÇÃO DOS VALORES DE TT<sub>3</sub> G2d vs. G2s

FONTE: o autor (2007)

NOTA: para a curva de dose diária, considera-se o último momento do gráfico como sendo 24 horas a última dose de LT<sub>4</sub>. Para a curva de dose semanal, considera-se o último momento do gráfico como sendo 7 dias após última dose de LT<sub>4</sub>.

#### 5.2.4.2 Avaliação hemodinâmica

A avaliação ecocardiográfica não mostrou sobrecarga sistêmica após o uso de LT<sub>4</sub> semanal, sendo os resultados obtidos similares aos observados com o regime de tratamento diário. O TEA, com valores basais semelhantes (320 e 300 para G2s e G2d), não apresentou maior velocidade com o uso de dose semanal

(320 para 315, com  $p=0,41$ ) bem como com a dose diária (300 para 290,  $p=0,36$ ), na avaliação de 4 horas. Os valores da 4ª hora mostraram estatisticamente semelhantes entre si.

O TCIV também apresentava valores semelhantes antes do início de cada tratamento (75 e 69,16,  $p=0,70$ ), no G2s e G2d, respectivamente, e evoluiu sem incremento após a  $LT_4$ , com valores de 74,16 e 70,8, com a dose semanal e diária. Ao se comparar estes resultados, não foi encontrada diferença estatística, com valor de  $p=0,78$ .

A relação PPEA/TEA manteve-se inalterada desde antes da ingestão de  $LT_4$  até a 4ª hora após seu uso, com valores que evoluíram de 0,286 para 0,285 e de 0,286 para 0,303, nos grupos G2s e G2d respectivamente.

Ao se comparar a FC com os 2 esquemas a mesma não apresentou diferença estatística, seja nos valores basais (87,5 e 81,5) ou após 4 horas (84,8 e 80,6), em G2s e G2d respectivamente.

#### 5.2.4.3 Avaliação clínica

A avaliação quanto aos sintomas de hipertireoidismo mostrou que os valores basais e após 4 horas eram semelhantes entre os 2 esquemas de tratamento. Quando se utilizou a dose diária evoluiu de 5,33 para 5,50, com  $p=0,69$ , e quando se utilizou a dose semanal, evoluiu de 4,71 para 5,33, com  $p=0,36$ . Ao se comparar os 2 esquemas não foi observada diferença estatística em nenhum dos 2 momentos, com  $p=0,80$  no antes da  $LT_4$  e 0,82 após 4 horas.

## 6 DISCUSSÃO

A tireóide representa um dos principais órgãos endócrinos e sua disfunção constitui o principal grupo de doenças endocrinológicas. Entre os distúrbios hormonais, o hipotireoidismo prevalece, sendo seu diagnóstico cada vez mais comum na prática da medicina ambulatorial.

Muitos são os sintomas relacionados ao hipotireoidismo, variando de manifestações inespecíficas até condições potencialmente fatais quando não identificadas e tratadas de maneira adequada (14,15).

Na avaliação do perfil hormonal em um paciente com hipotireoidismo, deve-se respeitar suas variações individuais, mantendo os valores de TSH dentro dos parâmetros atualmente aceitos como ideais (25,44).

A orientação e esclarecimento do paciente sobre sua doença e seu tratamento são importantes pontos a serem levantados em cada consulta, após o diagnóstico. Algumas questões são essenciais, como a importância do jejum e o uso de outras medicações que eventualmente o paciente necessite, sendo bastante frequente a utilização de múltiplas medicações (17).

Quando um paciente em tratamento para hipotireoidismo com  $LT_4$  apresenta-se repetidamente descompensado, deve-se lembrar que, apesar de ainda não consensualmente aceitas, existem outras opções de reposição de  $LT_4$  que podem ser tentadas além do uso diário, em jejum. Alguns relatos de caso (18-20) obtiveram sucesso ao utilizar  $LT_4$  em dose elevada semanal, mas estes foram realizados por curto período e sem grupo controle. Outro estudo que avaliou horários alternativos para o uso de  $LT_4$ , demonstrou que, seu uso à noite ou ainda junto com o café da manhã, são eficazes em manter a estabilidade metabólica, ainda que se mostrem um pouco menos efetivo do que o esquema padrão (16).

Nossa avaliação, conduzida no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná abordou uma destas alternativas, utilizando a reposição semanal de  $LT_4$  com dose equivalente aos 7 dias da semana, quanto à sua eficácia, tolerabilidade e efeitos colaterais.

Estudos do tipo *cross-over* apresentam a vantagem de trabalhar com grupos menores de pacientes, uma vez que cada paciente representa seu próprio controle, não sendo encontrados vieses de idade, sexo, nível sócio-econômico, etc... Mesmo

com esta vantagem, consideramos o nosso grupo de 14 pacientes ainda pequeno, apesar de 20 terem sido selecionados inicialmente, o que pode influenciar na análise estatística dos resultados.

O perfil hormonal avaliado nos pacientes foi bastante coerente com o que se utiliza diariamente na prática clínica. A avaliação cardíaca através de ecocardiografia representa uma das possíveis avaliações concensualmente aceitas pela literatura, exame que é capaz de demonstrar alterações morfológicas e funcionais do sistema cardiovascular. Conforme os Guidelines publicados pela ATA, o ecocardiograma é um exame bastante sensível e capaz de detectar alterações bastante precoces<sup>43</sup> nas disfunções tireoidianas. O Holter, por outro lado, um exame com maior sensibilidade para taquiarritmias (principal manifestação de tireotoxicose), apesar de estar disponível em nosso serviço, dificultaria nossa avaliação, uma vez que cada exame tem duração de 24h. Isto tornou inviável sua utilização neste estudo.

Após todas as medidas necessárias para a evolução do estudo, chegamos aos resultados e sua análise será discutida adiante.

No baseline, os grupos se mostraram similares quanto às características demográficas e do hipotireoidismo. Todos os pacientes apresentavam-se compensados clínica e laboratorialmente, conforme acessado através de TSH, T<sub>4</sub> e TT<sub>3</sub>, o que diferencia de estudo similar realizado, (64) o qual apresentava resultados bastante discordantes de TSH entre os dois grupos. O cuidado de inclusão de pacientes compensados laboratorialmente fez com que a análise dos dados fosse mais fidedigna e comparativa. Os valores de TSH encontravam-se bastante próximos do que vem sendo preconizado como “ótimo”, que corresponde a um limite superior entre 2,5 mUI/L e 3,0 mUI/L, o que reflete o perfil metabólico da grande maioria da população considerada “saudável”. (29,39) A avaliação cardíaca através ecocardiograma basal não demonstrou qualquer evidência de comprometimento cardíaco decorrente do hipotireoidismo ou de qualquer outra doença com comprometimento sistólico, que pudesse resultar em falso-positivos.

A randomização seguiu os critérios éticos recomendados, e a dose utilizada por cada grupo foi bastante similar. Em ambos os grupos, a dose utilizada de LT<sub>4</sub> era menor do que a média habitualmente utilizada (1,11 e 1,12 µg/Kg/dia, nos grupos 1 e 2, respectivamente), que é de 1,3 µg/Kg/dia (14). Como parâmetro isolado, este achado não parece apresentar qualquer significado mas, após o seguimento, foram

constatadas algumas diferenças de importância estatística, que talvez possam guardar relação com este achado.

Após a randomização, os grupos G1 e G2 mantiveram características semelhantes na evolução do estudo, com algumas alterações encontradas dentro de cada grupo isoladamente, nos diferentes tempos avaliados.

No G1 (Figura 3), nas primeiras 6 semanas foi adotado o esquema de dose diária, tendo-se observado que o valor do TSH do início ao final do período manteve-se estável, com valores inicial e final de 2,39 mUI/L e 2,03 mUI/L, respectivamente. Na segunda fase, quando passou a usar a dose semanal, também apresentou valores semelhantes, sem diferença estatística entre o início e final (2,03 mUI/L e 3,55 mUI/L, respectivamente). Observamos algumas tendências nestas avaliações, como a queda do TSH quando se utilizou a dose diária. Conforme um estudo realizado no Rio de Janeiro (17), após orientação adequada de pacientes que não se mostravam controlados, grande parte deles (77%) mostrou melhora dos valores de TSH. Apesar de nossos pacientes estarem laboratorialmente compensados no momento do screening, como houve tendência de queda do TSH, supomos que, caso os mesmos mantivessem uso mais regular, conforme o fizeram durante as 12 semanas de evolução do estudo, a dose de  $LT_4$  poderia ser diminuída. Porém, como esta alteração não teve valor estatístico, não podemos extrapolar para a realidade, bem como a tendência de elevação que existiu ao se utilizar a dose semanal.

As mesmas tendências de alterações encontradas em relação ao TSH no G1 foram encontradas no G2, de maneira bastante similar. Quando foi utilizada a dose diária, o TSH basal que era de 3,32 mUI/L evoluiu para 1,67 mUI/L, e quando se utilizou a dose semanal, evoluiu de 2,38 mUI/L para 3,32 mUI/L, sem apresentar diferença estatística em nestes momentos.

Outra questão a ser debatida em relação à tendência de aumento do TSH com o uso de dose semanal, é que talvez o intervalo de 7 dias entre as doses de  $LT_4$  seja um pouco longo, o que talvez fosse corrigido caso este período fosse menor, de 5 ou 6 dias ao invés de 7. Além disso, caso a dose de  $LT_4$  fosse maior do que a administrada, esta alteração não tivesse sido encontrada. O simples ajuste da dose conforme o peso corporal, uma vez que a dose utilizada pelas pacientes estava abaixo da média recomendada, poderia corrigir esta situação. Rives *et al.* (63), quando avaliou uma criança com hipotireoidismo congênito, demonstrou que

somente após a correção da dose pelo seu peso, se conseguiu diminuir o TSH, também utilizando dose semanal, corroborando esta hipótese.

Ao comparar os nossos dados com os obtidos por Grebe *et al.* (64), algumas divergências foram observadas. No nosso trabalho, os valores de TSH se mantiveram estáveis durante toda a avaliação, o que não foi observado por Grebe, o qual encontrou queda significativa do TSH quando utilizou a dose semanal. Além disso, quando utilizamos a dose diária, houve uma tendência de queda do TSH, não observado por aquele autor, o qual conseguiu demonstrar total estabilidade deste parâmetro do início ao final de sua observação. Em seu trabalho, porém, o valor médio de TSH ao início do estudo era bastante divergente entre os grupos: no grupo de dose diária, 3,92 mUI/L e no grupo de dose semanal, 6,61 mUI/L, ou seja, o grupo exposto à dose semanal estava bastante descompensado, e o grupo exposto à dose diária já estava praticamente compensado do ponto de vista laboratorial.

Como o valor de TSH representa nossa maior ferramenta para a avaliação do controle do hipotireoidismo, pode-se afirmar que os esquemas foram semelhantes em relação à eficácia. Porém, as tendências encontradas são sugestivas de que exista uma possível diferença. Questionamos aqui se o grupo de pacientes fosse maior, ou se o tempo de evolução fosse expandido, estas tendências passariam a apresentar diferença estatística, apesar de se tratar de um estudo *cross-over*, o que, teoricamente, minimizaria os efeitos de uma amostra pequena.

O segundo parâmetro avaliado foi o T<sub>4</sub>L, o qual representa o hormônio tireoidiano livre mais abundante na circulação periférica, mas inativo metabolicamente, uma vez que necessita da sua conversão à T<sub>3</sub> para exercer seus efeitos. (28) No G1d, com o uso da dose diária, ocorreu um pequeno aumento de T<sub>4</sub>L após 2h, com tendência à estabilização subsequente, inclusive com discreto aumento ao final das 6 semanas, mais uma vez questionando se a dose utilizada até então não poderia ser diminuída. No mesmo grupo, quando a dose semanal foi utilizada (G1s), também houve um pico após 2h, desta vez de maior magnitude, e que também manteve-se elevado até aproximadamente 4h.

Ao se comparar os dois esquemas no G1 (G1d x G1s), encontramos importante diferença estatística nos tempos de 2 e 4h após a LT<sub>4</sub> ( $p < 0,01$ ), com maiores valores no segundo grupo. Menor diferença, mas ainda estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), foi encontrada na última análise, correspondente ao tempo de 24h para o grupo de dose diária e de 7 dias para o grupo de dose semanal, sendo

neste momento, o valor de  $T_4L$  menor no G1d. Mais uma vez sugerimos que esta alteração pudesse ser minimizada ou até excluída caso a dose  $LT_4$  fosse maior ou o intervalo menor do que 7 dias. Figura 4

No grupo 2, as alterações encontradas foram de menor magnitude. (Figura 8).

Quando o G2 utilizou a dose semanal (G2s), apresentou um pico de  $LT_4$  comparável ao observado no G1s, mas que, comparado ao seu uso diário (G2d), não mostrou diferença estatística tão pronunciada ( $p < 0,05$ ). Ao final das 6 semanas, os valores de  $T_4L$  não apresentaram diferença estatística, diferente do observado no G1.

Por outro lado, as diferenças observadas nos valores de  $T_4L$  são justificáveis do ponto de vista fisiológico, uma vez que é justamente nas primeiras horas após a ingestão de  $LT_4$  que ocorre o pico de  $LT_4$ . Cerca de 80% da droga é absorvida após seu consumo e, portanto, quanto maior a dose, maior será a quantidade de  $T_4$  disponível na circulação sanguínea, especialmente nas primeiras horas. (9,14) Se a dose ingerida for de 100 mcg, 80 mcg de  $T_4$  estarão disponíveis após algumas horas; se a dose for de 700 mcg, 560 mcg estarão disponíveis na circulação sanguínea. Por este motivo encontramos diferença estatística comparando os resultados de dose diária e semanal. Os resultados sugerem ainda que existe diminuição gradativa do valor de  $T_4L$  com o decorrer das horas e dias, tendendo a alcançar os níveis normais. Como este não é o hormônio biologicamente ativo, servindo apenas como reservatório de hormônio tireoideano, (28,31) não nos parece importante esta variabilidade encontrada.

Grebe (64) encontrou resultados semelhantes, pois também observou pico significativamente maior no grupo de utilizou a dose semanal, coincidindo com o intervalo de 2h após a ingestão de  $LT_4$ . Grebe não avaliou o valor de  $T_4L$  após 1 semana da última ingestão de  $LT_4$ , não sendo possível compararmos estes resultados. Porém, observou que houve queda progressiva de seus valores, mais acentuada após a quarta hora, a qual se manteve até 24h depois de usar a  $LT_4$ .

A análise de  $TT_3$ , considerado o hormônio tireoideano biologicamente ativo, e que tem sua produção estritamente controlada de acordo com a demanda tecidual (25-27) apresentou resultados um pouco diferentes e mais satisfatórios do que os encontrados com o  $T_4L$ . Como se sabe, o RT presente no núcleo celular, é fracamente responsivo ao  $T_4$ . (25) Por este motivo, o mesmo deve ser convertido a  $T_3$  para que sua atividade seja efetivada através da ligação ao receptor. Esta



conversão periférica é catalizada, em humanos, basicamente pela D2, a qual apresenta a atividade diminuída na presença de elevado  $T_4$ (10,31). Desta maneira, na presença de elevados níveis de  $T_4L$ , haverá menor atividade de D2 com menor conversão periférica de  $T_4$  à  $T_3$ . Em nossas análises, observamos que, nos momentos de 2 e 4h após o uso de dose semanal, houve um importante aumento nos níveis de  $T_4L$ , refletindo a absorção da droga (9,14). Na sequência, após 7 dias de intervalo, houve queda. Quando analisamos de maneira conjunta  $TT_3$  e  $T_4$  observamos que, após o pico  $T_4L$ , houve queda de  $TT_3$ , o que reflete a atividade de D2. Na sequência das horas e dias os valores de  $T_4L$  evoluíram de maneira mais estável, justificando a restauração da atividade de D2 e sua conversão habitual de  $T_4$  à  $T_3$ , mantendo-os dentro dos parâmetros de normalidade (25).

Observaram-se então os seguintes resultados: em G1, tanto com uso de dose diária e semanal, houve tendência de queda de  $TT_3$  após 2h, se mantendo praticamente inalterado até a 4ª hora, alterações estas que não apresentaram significância estatística, exceto por uma única análise, a do G2d, o qual apresentou queda estatisticamente significativa neste momento. Na próxima análise, correspondente a 24h, para o grupo de dose diária, encontramos valores estáveis de  $TT_3$ , e no grupo de dose semanal, com a análise correspondendo a 7 dias após a última dose, houve uma pequena queda no G1s, mas sem sair dos parâmetros de normalidade. Acreditamos que esta diferença estatística observada deveu-se ao nível de  $TT_3$  basal<sup>3, 97</sup>, maior do que todos os outros momentos, e quando comparou-se a ele o valor de 84,8 houve uma maior diferença estatística.

Ao contrário do que foi observado com os valores de  $T_4L$ , que apresentou picos acima do normal, os valores de  $TT_3$  se mantiveram dentro do normal em todo o período, apesar de terem ocorrido pequenas flutuações, condizentes com os ajustes de deiodinação. Sabe-se que o  $T_3$  é o hormônio biologicamente ativo e, portanto, este deve se manter estável para evitar distúrbios metabólicos (31). Os picos encontrados com  $T_4L$  mostraram-se irrelevantes do ponto de vista hemodinâmico, comprovando sua inabilidade em exercer atividade metabólica, bem como sua conversão à  $T_3$  de acordo com as necessidades teciduais (15,31), refletindo apenas o perfil de absorção da  $T_4L$ .

A última e mais importante análise, foi a comparação dos resultados do Ecocardiograma. A função sistólica, acessada pelos diferentes intervalos, não apresentou nenhuma diferença estatística em qualquer momento, em ambos os

grupos. Ou seja, os pacientes não apresentavam alterações compatíveis com hipotireoidismo no início do estudo, e não evoluíram com manifestações de sobrecarga sistólica, seja quando foi utilizada a dose diária e nem com a dose semanal de  $LT_4$ . Além disso, quando se comparou os mesmos pacientes com os dois regimes diferentes, também não foi demonstrada qualquer alteração. Os resultados foram bastante semelhantes aos encontrados em outras avaliações (53,60) comprovando a segurança do uso de doses mais elevadas de  $LT_4$ .

Assim como Faber et al.<sup>55</sup> demonstrou em seu estudo, o valor de  $T_3$  é o que mais se correlaciona com as repercussões cardiovasculares do hipertireoidismo, realçando a importância do ajuste/controle exercido pelas deiodinases perante situações de instabilidade hormonal, não foi possível correlacionar os valores de  $T_4L$  com os achados de ecocardiograma. Já os valores de  $T_3$ , que seria o único parâmetro passível de correlação, se manteve praticamente inalterado, não sendo possível constatar qualquer anormalidade.

A avaliação clínica realizada com a finalidade de estabelecer qualquer manifestação clínica da sobrecarga de  $LT_4$  não demonstrou qualquer alteração, sendo que os pacientes mantiveram-se assintomáticos em todas as intervenções. Mantiveram-se estatisticamente semelhantes antes e após o uso de  $LT_4$  em ambos os grupos, comprovando que os efeitos metabólicos do hormônio tireoidiano são finamente controlados e mediados pelos valores de  $T_3$ , e não  $T_4$ .

Alguns pontos permanecem duvidosos após a conclusão das análises: (1) Os resultados obtidos com esta avaliação seriam tão satisfatórios caso o número de pacientes fosse maior? (2) Se o tempo de seguimento fosse maior, a tendência de elevação que ocorreu com o TSH teria apresentado diferença estatisticamente significativa? (3) Se a dose utilizada por ambos os grupos fosse maior, mais próxima do ideal (1,6 mcg/Kg/dia), os valores de  $LT_4$  manteriam-se mais estáveis após 7 dias de seu uso, quando utilizado semanalmente? (4) O intervalo de 7 dias é realmente possível, ou seria necessário um intervalo um pouco menor, de 5 ou 6 dias? (5) Caso tivesse sido utilizado o Holter ao invés de Ecocardiograma, teríamos encontrado alguma repercussão cardiovascular, como maior frequência cardíaca ou mesmo maior taxa de arritmias?

Nossos resultados podem encorajar o desenvolvimento de uma maior avaliação, talvez com doses padronizadas, maiores, e ajustáveis no decorrer do seguimento, conforme a necessidade, em um único comprimido, uma vez que isto

despertaria o interesse das indústrias farmacêuticas. Devemos recordar que um dos melhores exemplos de tratamento com dose mais elevada, semanalmente, e com significativa melhora da aderência dos pacientes é uso do Alendronato para o tratamento para osteoporose, o qual inicialmente não era disponível.

Até este momento, a opção do uso de dose seminal de  $LT_4$ , elevada e cumulativa, pode representar uma opção isolada e de caráter experimental, que deve ser encorajado de maneira bastante criteriosa e para casos muito selecionados, nos quais não tenha sido alcançado controle metabólico após exaustivas tentativas de compensação. Para tal situação seria importante também minucioso esclarecimento do paciente sobre os possíveis efeitos colaterais e quais medidas a serem tomadas frente a possibilidade de “tireotoxicose cardiovascular”, apesar de a mesma não ter sido observada em nossa avaliação.

Como conclusão, por meio deste estudo, não é possível descartar que o uso de  $LT_4$  em dose única, cumulativa, semanal, possa ser utilizado. Através das análises realizadas não foi possível estabelecer qualquer evidência clínica ou hemodinâmica que contra-indicasse o seu uso. Entretanto, os resultados corroboram que o uso de dose diária mantém de maneira mais estável e prolongada os valores de  $T_4L$ , o qual tem sido utilizado como co-adjuvante na monitorização do tratamento do hipotireoidismo, apesar de os valores de  $TT_3$  terem se mantido estáveis na evolução de todo o tratamento. Desta forma, o uso de  $LT_4$  em intervalos maiores do que 24 horas em com doses maiores do que a utilizada atualmente, necessita de maior avaliação, com estudo com maior número de pacientes, ajustes de doses conforme as avaliações e com tempo de duração maior. Até o momento, podemos apenas sugerir o uso de dose semanal em casos selecionados, nos quais exista pobre aderência relacionada aos cuidados preconizados para seu uso, e com controle laboratorial mais freqüente do que é utilizado na prática diária dos endocrinologistas.

Este estudo representa um pequeno passo no avanço e melhoria do tratamento do hipotireoidismo, uma doença tão prevalente e que seria tão facilmente tratada, caso não fossem suas pequenas particularidades e as dificuldades enfrentadas por alguns pacientes. Oferecemos para estes, uma nova perspectiva de tratamento, lembrando que a individualização terapêutica cada vez mais irá influenciar no acompanhamento e tratamento das doenças.



## 7 CONCLUSÕES

1. O tratamento do hipotireoidismo com dose semanal associou-se com níveis normais de TSH;
2. O tratamento do hipotireoidismo com dose semanal levou a pico de absorção de  $T_4$  nas primeiras horas e posterior queda após 1 semana;
3. O tratamento do hipotireoidismo com dose semanal manteve praticamente inalterado o perfil do  $TT_3$ , hormônio biologicamente ativo;
4. O tratamento do hipotireoidismo com dose semanal não se associou a efeitos colaterais indesejáveis;
5. O tratamento do hipotireoidismo com dose semanal não se correlacionou com sobrecarga sistólica;
6. O tratamento do hipotireoidismo com dose semanal foi similar ao uso de dose diária em relação à eficácia, acessada pelos valores de TSH;
7. Apesar dos pacientes não terem apresentado repercussão hemodinâmica com o uso de dose elevada de  $LT_4$ , não devemos extrapolar os resultados para grupos que não foram avaliados neste estudo;
8. Novos estudos de larga-escala são necessários para elucidar e, até mesmo, individualizar, a dose ideal e o melhor intervalo para o uso de  $L_{T4}$  alternativamente ao uso diário.



## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Larse PR, Baxter JD. Cardiovascular and Metabolic issues in patients with thyroid dysfunction will be highlighted at the Fifth Anniversary of ATA Spring Meetings in March 2008. *Thyroid* 2008;18(2):101.
- (2) Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995;43(1):55-68.
- (3) Vilar L. Tireóide. ; 2006.
- (4) TOFT AD. Thyroxine therapy. *N Engl J Med*, Estados Unidos, v. 331, p. 174-180, 1994. *N Engl J Med* 1994;331:174-180.
- (5) MANDEL SJ, BRENT GA, LARSEN PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993;120:492-502.
- (6) Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. TREATMENT GUIDELINES FOR PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM AND HYPOTHYROIDISM. *JAMA* 1995;273:808-808-812.
- (7) NOGUEIRA CR. Hipotireoidismo. 2007; Available at: <http://www.projetodiretrizes.org.br>, 2011.
- (8) Pilo A, Iervasi G, Vitek F, Ferdeghini M, Cazzuola F, Bianchi R. Thyroidal and peripheral production of 3,5,3'-triiodothyronine in humans by multicompartmental analysis. *Am J Physiol* 1990;258(4):715-726.
- (9) JOHN-KALARICKAL J, PEARLMAN G, CARLSON HE. New medications which decrease levothyroxine absorption. *Thyroid* 2007:763-765.
- (10) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor GM, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-534.
- (11) LIEL Y, HARMAN-BOEHM I, SHANY S. Evidence for a Clinically Important Adverse Effect of Fiber-Enriched Diet on the Bioavailability of Levothyroxine in Adult Hypothyroid Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;80:857-859.
- (12) Vanderpump MPJ, Ahlquist JAO, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *BMJ* 1996;313:539-544.
- (13) MELO JMS. Dicionário de especialidades farmacêuticas. Dicionário de especialidades farmacêuticas: Editora de Publicações Científicas; 2005/06.
- (14) MADHURI DM, OUSMAN YH, BURMAN KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metabol Clin Am* 2007;36:595-6152.

- (15) KAHALY GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:665-679.
- (16) Bach-Huyhn T, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of Levothyroxine Administration Affects Serum Thyrotropin Concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3095-3912.
- (17) Bagattoli RM, Vaisman M, Lima JS, Ward LS. Estudo de Adesão ao Tratamento do Hipotiroidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44:483-487.
- (18) Rangan S, Tahrani AA, Macleod AF, Moulik PK. Once weekly thyroxine treatment as a strategy to treat non-compliance. *Postgrad Med J* 2007;83:984.
- (19) Lips DJ, Van Reisen MT, Voigt V, Venekamp W. Diagnosis and treatment of levothyroxine pseudomalabsorption. *The Netherlands journal of medicine* 2004;62(4):114-118.
- (20) Morris JC. How do you approach the problem of TSH elevation in a patient on high-dose thyroid hormone replacement? *Clin Endocrinol* 2009;70:67.
- (21) Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987;316:764-770.
- (22) SPENCER CA, TAKEUCHI M, KAZAROSYAN M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996;42(1):140-145.
- (23) Larsen PR, Davies TF, Schlumberger M, Hay ID. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. In: KRONENBERG HM, MELMED S, POLONSKY KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*; 2008. p. 299-312.
- (24) KÖHRLE J. The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:1853-1863.
- (25) Larsen PR. Type 2 Iodothyronine Deiodinase in Human Skeletal Muscle: New Insights into Its Physiological Role and Regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;94(6):1893-1895.
- (26) Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002;23(1):38-89.
- (27) Kester MHA, Kuiper GGJM, Versteeg R, Visser TJ. Regulation of Type III Iodothyronine Deiodinase Expression in Human Cell Lines. *Endocrinology* 2006;147(12):5845-5854.



(28) Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BK, Huang SA, Simonides WS, et al. Cellular and Molecular Basis of Deiodinase-Regulated Thyroid Hormone Signaling. *Endocr Rev* 2008;29(7):898-938.

(29) Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Practice* 2002;8(6):457-469.

(30) Galton VA, Schneider MJ, Clark AS, and St Germain DL. Life without Thyroxine to 3,5,3'-Triiodothyronine Conversion: Studies in Mice Devoid of the 5'-Deiodinases . *Endocrinology* 2009;150(6):2957-2963.

(31) BIANCO HJA. Triumphs of the thyroid despite lesser conversion. *Endocrinology* 2009;150(6):2502-2504.

(32) CENCI MCP, REUTERS VS. Disfunção tireoidiana subclínica. 2011; Available at: [http://www.sbemsc.org.br/uploads/noticias/91\\_disfuncao\\_tireoidiana\\_subclinica.pdf](http://www.sbemsc.org.br/uploads/noticias/91_disfuncao_tireoidiana_subclinica.pdf), 2010.

(33) Leese GP, Flynn RV, Jung RT, MacDonald TM, Murphy MJ, Morris AD. Increasing Prevalence and Incidence of Thyroid Disease in Tayside, Scotland: Discussion. *Clin Endocrinol* 2008;68(2):311-316.

(34) DONIACH D. Hashimoto's thyroiditis and primary myxoedema viewed as separate entities. *Eur J Clin Invest* 1981;11(4):245-247.

(35) Davies TF, Ando T, Lin RY, Tomer Y, Latif R. Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. *J Clin Invest* 1972;115(8):1972-1983.

(36) WEETMAN AP. Grave's disease *Horm Res* 2003;59(1):114-118.

(37) Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005;152(1):1-9.

(38) DIAMOND T, NERY L, HALES I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(6):1184-1188.

(39) Nuovo J, Ellsworth A, Christensen DB, Reynolds R. Excessive thyroid hormone replacement therapy. *J Am Board Fam Pract* 1995;8(6):435-439.

(40) Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. Treatment Guidelines for Patients With Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *JAMA* 1995;273(10):808-812.

(41) BIONDI B, COOPER DST. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29(1):76-131.

(42) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical Thyroid Disease Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. *JAMA* 2004;291(2):228-238.

(43) Gharib H, Tuttle R, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):581-587.

(44) SURKS MI, GOSWAMI G, DANIELS GH. Controversy in clinical endocrinology: the thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5489-5496.

(45) GRAF H, CARVALHO GA. Fatores Interferentes an Interpretação de Dosagens Laboratories no Diagnostic de Hiper e Hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46(1):51-64.

(46) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):489-499.

(47) PINCHERA A. Subclinical thyroid disease: to treat or not to treat? *Thyroid* 2005;15:1-2.

(48) WARTOFSKY L, DICKEY RA. Controversy in clinical endocrinology: the evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5483-5488.

(49) Flynn RWV, MacDonald TM, Jung RT, Morris AD, Leese GP. Mortality and Vascular Outcomes in Patients Treated for Thyroid Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;91(6):2159-2164.

(50) BAGRINHOS ML. The problem of exogenous subclinical hyperthyroidism. *Hormones* 2006;5(2):119-125.

(51) Faber J, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001;145(4):391-396.

(52) Villacorta H, Albuquerque DC. Cardiografia por Bioimpedância Transtorácica: uma nova abordagem no manuseio de pacientes com insuficiência cardíaca. 2006; Available at:

[http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2006\\_06/a2006\\_v19\\_n06\\_art09.pdf](http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2006_06/a2006_v19_n06_art09.pdf), 2010.

(53) Fazio S, Palmieri EA, Lombardi A, Biondi B. Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System. *Recent Progress in Hormone Research* 2004;59:31-50.

- (54) KLEIN I, DANZI S. Thyroid Disease and The Heart. *Circulation*. *Circulation* 2007;116:1725-1735.
- (55) OJAMA K, BALKMAN C, KLEIN I. Acute effects of triiodothyronine on arterial smooth muscle cells. *Ann Thorac Surg* 1993;56:61-67.
- (56) Feldman T, Borow KM, Sarne DH, Neumann A, Lang RM. Myocardial mechanics in hyperthyroidism: importance of left ventricular loading conditions, heart rate and contractile state. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:967-997.
- (57) MERILLON JP, PASSA PH, CHASTRE J, WOLF A, GOURGON R. Left ventricular function and hyperthyroidism. *Br Heart J* 1981;46:137-143.
- (58) Guimarães-Neto JV, Romêo-Filho LJM, Nunes EM. Fatores de Risco para Morbimortalidade Hospitalar em Cirurgia de Revascularização do Miocárdio 2006; Available at: <http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista>, 2010.
- (59) Noord CV, Deure WMVD, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Visser TJ, et al. High free thyroxine levels are associated with QTc prolongation in males. *J Endocrinol* 2008;198:253-260.
- (60) Tseng KH, Walfish PG, Persaud JA, Gilbert BW. Concurrent aortic and mitral valve echocardiography permits measurement of systolic time intervals as an index of peripheral tissue thyroid functional status. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:633-638.
- (61) Ferez D. FISILOGIA CARDÍACA E VASCULAR. 2009; Available at: [http://www.unifesp.br/dcir/anestesia/fisio\\_cardio.pdf](http://www.unifesp.br/dcir/anestesia/fisio_cardio.pdf), 2010.
- (62) Clinical Quantitation of a Substantial Reduction in Levothyroxine (T4) Absorption by Food. 76th Annual Meeting of the American Thyroid Association; 2004; ; 2004.
- (63) Rivkees SA, Hardin DS. Cretinism after weekly dosing with levothyroxine for treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1994;125(1):147-149.
- (64) Grebe SKG, Cooke RR, Ford HC, Fagerström JN, Cordwell DP, Lever NA, et al. Treatment of Hypothyroidism with Once Weekly Thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:870-875.

## APÊNDICE 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### INTRODUÇÃO

A levotiroxina (Euthyrox, Puran T<sub>4</sub> ou Syntroid) é a medicação usada para o tratar hipotireoidismo e já está bem estudada e em uso no Brasil há mais de 50 anos, em doses que variam de pessoa para pessoa. A dose certa para cada um é determinada através de exames de sangue e peso corporal. O objetivo desse estudo é determinar se a sua dose habitual de levotiroxina pode ser administrada uma vez por semana sem interferir no controle dos exames laboratoriais e proporcionar uma maior praticidade no uso da medicação, favorecendo a aderência ao tratamento.

#### SELEÇÃO

Poderão participar deste estudo pessoas que apresentem hipotireoidismo, que esteja bem controlado, usando corretamente a medicação, e que tenham desejo e disponibilidade em participar. Existem algumas pessoas que não poderão participar e serão excluídas, conforme segue abaixo:

- a) Idade > 60 anos;
- b) Pacientes descompensados;
- c) Pacientes portadores de doenças graves e debilitantes (ICC, DPOC severos, portadores de cirrose hepática, neoplasia maligna, AVC com seqüelas);
- d) Pacientes que estão fazendo uso de medicações que interfiram com a absorção de levotiroxina administrada até 2 horas após o café da manhã, pelo risco de interação com a medicação para o hipotireoidismo;
- e) Pacientes portadores de doenças intestinais dissabsortivas previamente diagnosticadas, como diarreia CRÔNICA inexplicada e sem diagnóstico;
- f) Pacientes portadores de síndromes coronarianas ou arritmias cardíacas previamente diagnosticadas, ou seja, quem já teve infarto ou “ameaça de infarto” ou arritmia.

#### PROCEDIMENTOS

Caso você participe da pesquisa será necessário fazer exames de sangue no dia programado para a administração da primeira dose de levotiroxina, sendo realizadas 3 coletas: basal, ou seja, antes de tomar a medicação, 2hs e 4hs após receber a medicação. Após receber a levotiroxina, você será submetido a novas coletas de exames laboratoriais, os quais serão comparados com os exames iniciais.

Como em qualquer tratamento você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados à coleta de sangue. Também pode haver desconforto decorrente do tratamento com levotiroxina, tal qual como insônia, desconforto abdominal, queda de cabelo, tremores, palpitações. Estes sintomas podem acontecer a qualquer paciente em tratamento com levotiroxina e desaparecem com a diminuição da dose, se necessário. Outros sintomas podem ser

decorrentes da descompensação. Do quadro do hipotireoidismo (sonolência, edema, astenia, constipação), os quais se resolvem com o aumento da dose de levotiroxina, se necessário.

Na presença de qualquer desconforto você deverá comparecer no Hospital de Clínicas para consulta médica de acompanhamento e realização de exames de laboratório e eletrocardiograma.

### **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA**

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

### **CUSTOS**

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

### **PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO**

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

### **PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS**

O investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância. Você tem o direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

### **CONTATO PARA PERGUNTAS**

Se você ou seus parentes tiver(em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o investigador do estudo ou de sua equipe: Dra. Andressa Bornschein, telefone 3360-87876 ou (47) 91919149. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científico e não científico que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

### **DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE**

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e toda as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma copia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

_____	_____	
NOME DO PACIENTE	ASSINATURA	DATA

_____	_____	
NOME DO RESPONSÁVEL	ASSINATURA	DATA

_____	_____	
NOME DO INVESTIGADOR (pessoa que aplicou o TCLE)	ASSINATURA	DATA

**APÊNDICE 2**

## VALORES DE TSH NO G1

G1	TSH		
	Basal	6 semanas	12 semanas
1	1,19	1,63	1,4
3	2,39	2,85	3,54
5	3,66	3,47	4,05
7	2,37	0,35	0,8
11	0,38	0,69	9,02
13	3,72	3,91	3,65
17	2,05	1,02	2,1
19	3,37	2,33	3,86

**APÊNDICE 3**

## VALORE DE TSH NO GRUPO 2

<b>G2</b>	<b>TSH</b>		
	<b>Basal</b>	<b>6 semanas</b>	<b>12 semanas</b>
2	2,12	3,72	1,77
4	4,25	7,7	0,99
8	1,18	0,02	0,17
12	3,96	6,08	5,58
14	1,50	2,12	1,52
20	1,30	0,33	0,03



## APÊNDICE 4

VALORES DE T<sub>4</sub>L NO G1D - DOSE DIÁRIA

G1d	T <sub>4</sub> L - D0 à D42			
	Basal	2 horas	4 horas	6 semanas
1	1,26	1,35	1,33	1,12
3	0,83	0,89	0,86	0,93
5	1,09	1,09	1,04	1,1
7	1,12	1,21	1,2	1,45
11	1,39	1,5	1,61	1,55
13	0,95	1,11	0,92	1,02
17	1,14	1,13	1,08	1,41
19	1,23	1,29	1,3	1,18

## APÊNDICE 5

VALORES DE TT<sub>3</sub> NO G1D - DOSE DIÁRIA

G1	TT <sub>3</sub> - D0 à D42			
	Basal	2 horas	4 horas	6 semanas
1	90,9	77,8	79,7	98,2
3	109,9	110,3	109,8	107,8
5	99,9	97,8	92,7	117,6
7	91,4	87,5	85,6	94,1
11	126,4	126,2	134,8	105,8
13	74,6	82,9	72,5	89,7
17	72,9	70,8	78,1	77,2
19	93,7	93,9	95,9	88,4

## APÊNDICE 6

### VALORES DE T<sub>4</sub>L NO G1 DOSE SEMANAL

G1s	T <sub>4</sub> L - D42 à D84			
	Basal	2 horas	4 horas	6 semanas
1	1,12	1,54	1,99	1,03
3	0,93	1,48	1,41	0,79
5	1,10	1,57	1,45	0,82
7	1,45	2,31	2,41	0,96
11	1,55	2,64	2,1	0,94
13	1,02	1,76	1,51	0,75
17	1,41	2,26	1,77	0,98
19	1,18	1,79	1,66	1,09

## APÊNDICE 7

VALORES DE TT<sub>3</sub> NO G1 DOSE SEMANAL

G1s	TT <sub>3</sub> - D42 à D84			
	Basal	2 horas	4 horas	6 semanas
1	98,2	92,5	92,9	88
3	107,8	101,8	103	99,2
5	117,6	106,7	100,6	91,5
7	94,1	99,8	103,3	78,8
11	105,8	95,5	106,3	91,2
13	89,7	87,8	84,1	71,3
17	77,2	64,3	75,5	74,7
19	88,4	92,8	86,1	84

## APÊNDICE 8

## VALORE DE TCIV NO G1

G1	TCIV			
	Dose diária		Dose semanal	
	Basal	4h	Basal	4h
1	50	60	50	50
3	60	60	40	50
5	50	50	60	70
7	85	80	45	55
11	40	40	40	40
13	60	70	80	70
17	55	45	60	60
19	40	50	50	60

## APÊNDICE 9

### VALORES DE TEA NO G1

G1	TEA			
	Dose semanal		Dose diária	
	Basal	4h	Basal	4 horas
1	310	320	270	280
3	350	350	340	340
5	290	290	270	270
7	300	290	240	250
11	300	290	290	300
13	310	310	270	250
17	340	320	350	340
19	320	320	290	280

## APÊNDICE 10

### VALORES DA RELAÇÃO PPE/TEA NO G1

G1	PPE/TEA			
	Dose semanal		Dose diária	
	Basal	4h	Basal	4 horas
1	0,32	0,28	0,33	0,32
3	0,17	0,14	0,26	0,29
5	0,34	0,34	0,29	0,25
7	0,36	0,37	0,45	0,44
11	0,26	0,24	0,27	0,3
13	0,25	0,25	0,22	0,2
17	0,29	0,31	0,25	0,26
19	0,28	0,31	0,27	0,25

## APÊNDICE 11

VALORES DE T<sub>4</sub>L NO G2 DOSE SEMANAL

G2s	T <sub>4</sub> L - D0 à D42			
	Basal	2 horas	4 horas	6 semanas
2	1,06	1,66	1,63	0,97
4	1,04	1,82	1,77	1,08
8	1,41	3,19	2,76	1,49
12	1,18	1,83	2,19	0,89
14	0,97	1,23	1,35	0,79
20	1,15	1,78	1,79	1,06



## APÊNDICE 12

VALORES DE TT<sub>3</sub> NO G2 DOSE SEMANAL

G2s	TT <sub>3</sub> - D0 à D42			
	Basal	2 horas	4 horas	6 semanas
2	75,9	86,7	74,5	76
4	85,2	79,6	89,4	80.9
8	87,3	93,6	90,5	116
12	117,8	96,4	105,7	84.2
14	94,4	93,3	96,2	91.7
20	101,6	94	92,8	90.2



## APÊNDICE 13

VALORES DE T<sub>4</sub>L NO G2 DOSE DIÁRIA

G2d	T <sub>4</sub> L - D42 à D84			
	Basal	2 horas	4 horas	6 semanas
2	0,97	1	0,99	1,13
4	1,08	1,16	1,22	1,14
8	1,49	1,65	1,59	1,56
12	0,89	1,06	1,02	1,04
14	0,79	0,91	0,85	0,93
20	1,06	1	1,11	1,16

## APÊNDICE 14

VALORES DE TT<sub>3</sub> NO G2 DOSE DIÁRIA

G2d	TT <sub>3</sub> - D42 à D84			
	Basal	2 horas	4 horas	6 semanas
2	76	69,5	75,1	76,3
4	80,9	80,9	84,8	101,5
8	116	98,8	106,7	117
12	84,2	60,9	76,1	78,1
14	91,7	83,1	86,4	95,9
20	90,2	79	77,4	102,3

## APÊNDICE 15

## VALORES DE TCIV NO G2

G2	TCIV			
	Dose semanal		Dose diária	
	Basal	4 horas	Basal	4 horas
2	100	90	90	80
4	85	85	70	80
8	50	60	60	70
12	60	60	55	45
14	115	100	100	100
20	40	50	40	50

**APÊNDICE 16**

## VALORES DE TEA NO G2

G2	TEA			
	Dose semanal		Dose diária	
	Basal	4 horas	Basal	4 horas
2	310	300	320	300
4	310	300	290	290
8	280	280	280	270
12	350	340	340	320
14	310	330	290	300
20	360	340	280	280

## APÊNDICE 17

### VALORES DA RELAÇÃO PPE/TEA NO G2

G2	PPE/TEA			
	Dose semanal		Dose diária	
	Basal	4 horas	Basal	4 horas
2	0,35	0,33	0,25	0,3
4	0,29	0,3	0,31	0,34
8	0,32	0,21	0,25	0,29
12	0,25	0,26	0,29	0,31
14	0,25	0,27	0,34	0,33
20	0,25	0,26	0,28	0,25

## APÊNDICE 18

### CARACTERÍSTICAS BASAIS

	Idade	Dose de L <sub>T4</sub>	Etiologia Hipotireoidismo
1	45	37,5	Iodo-radioativo
3	30	50	Hashimoto
5	45	50	Hashimoto
7	44	88	Hashimoto
11	33	100	Hashimoto
13	50	50	Cirurgia tireoidiana
17	56	125	Hashimoto
19	27	75	Hashimoto
2	51	75	Hashimoto
4	37	88	Hashimoto
8	32	100	Cirurgia tireoidiana
12	54	125	Hashimoto
14	39	50	Hashimoto
20	42	100	Hashimoto