

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAMILA LUHM SILVA PEREZ

**AVALIAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO DE LEVOTIROXINA COM A REFEIÇÃO E
SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS NO HIPOTIREOIDISMO
PRIMÁRIO**

**CURITIBA
2011**

CAMILA LUHM SILVA PEREZ

**AVALIAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO DE LEVOTIROXINA COM A REFEIÇÃO E
SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS NO 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.

Orientadora: Prof. Dra. Gisah Amaral de Carvalho

**CURITIBA
2011**



DECLARAÇÃO

Declaro para fins curriculares que CAMILA LUHM SILVA PEREZ, apresentou e defendeu com aprovação pela banca examinadora composta pelos Professores: Dra. Célia Regina Nogueira (UNESP), Dr. César Luiz Boguszewski (UFPR) e Dra. Gisah Amaral de Carvalho (UFPR) – orientadora, a dissertação intitulada: “AVALIAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO DE LEVOTIROXINA COM A REFEIÇÃO E SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS NO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO”, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna – 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, 02 de dezembro de 2011.


Professor Dr. **Hélio Afonso Ghizoni Teive**
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna e Ciências da Saúde.

Aos meus pais Nelson e Karin, pelo apoio incondicional e pelo exemplo de integridade e amor.

Ao meu esposo, Leandro, meu porto seguro em todas as minhas aventuras.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao Curso de Pós-Graduação do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

A minha orientadora, Professora Doutora Gisah Amaral de Carvalho, por toda a dedicação, compreensão e amizade patenteadas, com sua postura sempre positiva e incentivadora.

A toda equipe do SEMPR, por todos os anos de enriquecimento científico em um ambiente de amizade e incentivo, minha eterna gratidão aos médicos e professores, pelo exemplo de dedicação aos pacientes e estímulo ao aperfeiçoamento constante.

Aos professores Márcia Olandoski e Ary Sabbag Júnior pela colaboração na análise estatística.

Aos meus colegas residentes pela compreensão e apoio e à acadêmica Fernanda pelo auxílio indispensável durante todo o período do estudo.

A nutricionista Rafaella Jugend pela colaboração na análise dos dados dos recordatórios alimentares.

Ao laboratório Frischmann Aisengart, na pessoa do Dr. Mauro Scharf Pinto, que analisou todas as amostras utilizadas neste estudo sem custo, objetivando estimular as atividades de pesquisa científica.

Ao laboratório Sanofi-Aventis e ao laboratório Merck-Serono que forneceram a medicação necessária para a realização adequada deste trabalho.

Aos pacientes que participaram do estudo, pela confiança e cooperação.

A todos, meu profundo agradecimento.

“Pedras no caminho? Guardo todas, um dia vou construir um castelo...”
Fernando Pessoa

RESUMO

O hipotireoidismo é uma doença prevalente, que compromete o organismo de forma global. O tratamento de reposição com levotiroxina (LT4) deve ser mantido indefinidamente na maioria dos pacientes. A eficácia da terapia depende da absorção adequada da LT4 administrada via oral e, atualmente é consenso que a LT4 seja administrada em jejum. Muitos pacientes têm menor aderência ao tratamento devido à necessidade de jejum mínimo de 30 minutos, pela interferência nas atividades diárias. O objetivo deste estudo foi avaliar pacientes com hipotireoidismo primário tratados com dose substitutiva de LT4 quanto ao efeito da administração da droga junto com a refeição matinal, no controle clínico e laboratorial. Realizou-se um estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto, tipo *cross-over*, para avaliação de 45 pacientes portadores de hipotireoidismo primário compensado, em tratamento com doses substitutivas de LT4. Os pacientes foram submetidos a 2 fases de tratamento, recebendo a medicação por 3 meses em jejum (grupo controle) e por 3 meses junto com a refeição matinal (grupo intervenção), totalizando um acompanhamento por 6 meses. Foi realizada avaliação clínica e laboratorial (TSH, T4 livre e T3 Total) a cada 45 dias e recordatório alimentar para avaliação do consumo na refeição matinal. Quarenta e dois pacientes concluíram o protocolo. Os níveis de TSH foram mais altos com administração da LT4 com o café da manhã do que com a administração convencional em jejum (2,89 vs 1,90 mUI/L, $p=0,028$), mas com níveis médios de TSH mantendo-se no alvo terapêutico. Hipotireoidismo descompensado ($TSH \geq 3,5$ mIU/L) ocorreu em 23,8% dos pacientes tomando LT4 na refeição matinal e em 14,4% no jejum ($p=0,26$). Não foram identificados fatores de risco para elevação do TSH. No presente estudo, a administração da LT4 junto com a refeição matinal não interferiu no controle clínico, mas interferiu no controle laboratorial do hipotireoidismo. O uso da LT4 junto com a primeira refeição matinal pode ser considerado uma forma alternativa de tratamento a pacientes que apresentam má aderência devido à dificuldade em respeitar orientações rígidas de tomada da medicação em jejum. Como esta opção de tratamento é mais suscetível a oscilações nos níveis de TSH, o paciente deve ser seguido rigorosamente e deve-se estar ciente de que ajustes na dose da LT4 podem ser necessários. Nos pacientes onde uma meta específica de TSH é importante, a administração da LT4 em jejum é sempre recomendada.

Palavras-chave: Hipotireoidismo, Tratamento, Levotiroxina

ABSTRACT

Hypothyroidism is a prevalent disease that compromises the organism in a global way. The treatment with levothyroxine (LT₄) replacement must be kept indefinitely in the majority of the patients. The effectiveness of this therapy depends on the adequate absorption of oral given LT₄ and, it's currently a consensus that LT₄ must be administered in fast state. Many patients have decreased adherence to treatment due the necessity of minimum 30 minutes fast, which interferes in daily activities. The objective of this study was to evaluate patients with primary hypothyroidism treated with LT₄ substitutive doses and the effect of drug administration at breakfast, in clinical and laboratorial control. It was a prospective, randomized, open-label, cross over clinical trial involving 45 patients with stable primary hypothyroidism, properly treated with LT₄ substitutive doses. Patients were randomly submitted to 2 different treatment phases: receive medication for 3 months in fast (control group) and for 3 months in breakfast (intervention group), with a total follow-up of 6 months. Clinical and laboratorial evaluation (TSH, free T₄ and total T₃) were performed in 45 days intervals and a questionnaire for evaluation of breakfast consumption was made. Forty-two patients concluded the protocol. The TSH levels were higher with levothyroxine administration during breakfast than with fasting state (2.89 vs 1.9 mIU/L. $p=0.028$) but TSH remained in therapeutic range. Uncontrolled hypothyroidism (TSH levels ≥ 3.5 mIU/L) occurred in 23.8% of patients taking LT₄ in the breakfast and in 14.4% in fasting state ($p = 0.26$). No risk factors were identified for TSH elevation. In the present study, administration of LT₄ with breakfast did not affect clinical control, but interfered with the laboratorial control of hypothyroidism. Levothyroxine administration with breakfast could be considered as an alternative regimen to patients who have adherence difficulties because of the strict orientation of fasting intake. As this therapeutic option is more susceptible to variability on TSH levels, the patient should be followed more closely and the clinician should be aware that adjustments in LT₄ dose might be necessary. In patients that a specific serum TSH goal is important, the ingestion of LT₄ in the fasting state is always recommended.

Key-words: Hypothyroidism, treatment, levothyroxine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

GRÁFICO 1	– PORCENTAGEM DE INDIVÍDUOS COM TSH ELEVADO, APRESENTADOS POR SEXO E DÉCADAS DE IDADE.....	19
FIGURA 1	– GRUPOS DE ESTUDO, DE ACORDO COM A ORDEM DE TRATAMENTO RECEBIDO COM LEVOTIROXINA.....	29
FIGURA 2	– DESENHO DO ESTUDO.....	30
FIGURA 3	– VALORES DE TSH APÓS 90 DIAS DE CADA REGIME TERAPÊUTICO.....	37

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	– CRONOGRAMA DAS AVALIAÇÕES CLÍNICAS DO ESTUDO..	31
TABELA 2	– CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASAIS NOS GRUPOS DE ESTUDO.....	32
TABELA 3	– FUNÇÃO TIREOIDIANA BASAL NOS GRUPOS DE ESTUDO.	33
TABELA 4	– RESULTADOS DO INQUERITO ALIMENTAR, REFERENTE AOS ALIMENTOS INGERIDOS NO CAFÉ DA MANHÃ PELOS PACIENTES ESTUDADOS.....	34
TABELA 5	– PARAMETROS CLÍNICOS NOS GRUPOS DE ESTUDO (BASAL, DIA 90 E DIA 180).....	35
TABELA 6	– PARAMETROS LABORATORIAIS NOS GRUPOS DE ESTUDO (BASAL, DIA 90 E DIA 180).....	35
TABELA 7	– VALORES SÉRICOS DE TSH, T4 LIVRE E T3 TOTAL E AO FINAL DE CADA REGIME DE TRATAMENTO.....	36

LISTA DE SIGLAS

ATPO	– Anticorpo antitireoperoxidase
CoA	– Co-ativadores
CoR	– Co-repressores
DIT	– Diiodotironina
DNA	– <i>Deoxyribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucléico)
DP	– Desvio padrão
ERT	– Elemento da resposta tireoidiana
FC	– Frequência cardíaca
HDAC	– Histona deacetilase
HT	– Hormônio tireoidiano
IMC	– Índice de massa corporal
LT4	– Levotiroxina
MIT	– Monoiodotironina
NIS	– <i>Sodium/iodide symporter</i> (proteína simportadora do iodo)
PA	– Pressão arterial
RNA	– <i>Ribonucleic acid</i> (ácido ribonucléico)
RT	– Receptor do hormônio tireoidiano
RXR	– <i>Retinoid X receptor</i> (receptor do retinóide X)
SEMPR	– Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
SNC	– Sistema nervoso central
T3	– Triiodotironina
T3L	– T3 livre

- T3r – T3 reverso
- T4 – Tiroxina ou tetraiodotironina
- T4l – T4 livre
- TBG – Globulina transportadora de tiroxina
- TRH – Hormônio liberador de tireotrofina
- TSH – Hormônio estimulante da tireóide ou Tireotrofina
- TSHr – Receptor do hormônio estimulante da tireóide
- UFPR – Universidade Federal do Paraná

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 A TIREÓIDE E A FUNÇÃO TIREOIDIANA	15
2.1.1 O eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide.....	15
2.1.2 Síntese, Metabolismo e Transporte dos Hormônios Tireoidianos.....	16
2.1.3 Ação dos Hormônios Tireoidianos.....	17
2.2 OS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA.....	18
2.3 O TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO.....	21
2.4 FATORES QUE INFLUENCIAM A EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM LEVOTIROXINA.....	22
2.5 REGIMES TERAPEUTICOS ALTERNATIVOS.....	25
3 OBJETIVOS.....	26
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
4 METODOLOGIA.....	27
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA.....	27
4.2 CASUÍSTICA.....	27
4.2.1 Critérios de inclusão.....	28
4.2.2 Critérios de exclusão.....	28
4.3 METODOLOGIA.....	29
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
5 RESULTADOS.....	32
5.1 CARACTERÍSTICAS BASAIS.....	32
5.2 COMPARAÇÃO ENTRE GRUPO 1 E GRUPO 2.....	34
5.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS REGIMES DE TRATAMENTO (JEJUM X REFEIÇÃO).....	36
6 DISCUSSÃO	39
7 CONCLUSÕES.....	41
REFERÊNCIAS.....	42
ANEXOS.....	48

1 INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é a doença tireoidiana muito frequente. Esta patologia é definida por baixos níveis de hormônios tireoidianos circulantes, em quantidade insuficiente de para suprir uma função orgânica normal.

O tratamento do hipotireoidismo é feito com a reposição de levotiroxina (LT4), na forma de comprimidos tomados por via oral. A medicação deve ser tomada diariamente, pela manhã em jejum. A reposição de LT4 ocasiona completa reversão dos sintomas do hipotireoidismo.

Alguns pacientes têm menor aderência à terapia de reposição com LT4 devido à necessidade de jejum mínimo de 30 minutos. Este tempo de espera para realizar a primeira refeição matinal, interfere nas atividades diárias e, pode interferir na qualidade de vida de muitos pacientes portadores de hipotireoidismo. A necessidade do jejum é preconizada pelo fato de que a ingestão concomitante de alimentos diminuiria a absorção da medicação e, portanto, sua eficácia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A TIREÓIDE E A FUNÇÃO TIREOIDIANA

A função tireoidiana é controlada por mecanismos como o clássico eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, as deiodinases hipofisárias e periféricas, e a auto-regulação da síntese hormonal pela tireóide relacionada principalmente ao aporte de iodo (Brent, 1994).

2.1.1 O eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide

A glândula tireóide normal produz dois hormônios, a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3). Diariamente, as células foliculares tireoidianas secretam de 100 a 125 µg de T4 (100% do T4 circulante) e cerca de 8 µg de T3 (20% do T3 circulante). O T4 é o mais importante produto da tireóide, mas pode ser considerado predominantemente um pró-hormônio, uma vez que é convertido para a forma ativa, T3, pela ação de uma deiodinase nos tecidos periféricos. Esta conversão periférica é a responsável pela produção da maior parte do T3 circulante (80%). As ações biológicas são decorrentes do T3 que se liga a um receptor nuclear específico nas células alvo (Oetting et al., 2007).

O hormônio liberador de tireotrofina (TRH), um tripeptídeo sintetizado pelos neurônios supraópticos e paraventriculares do hipotálamo, se liga a um receptor específico na membrana dos tireotrofos e células produtoras de prolactina, estimulando a síntese e liberação da tireotrofina (TSH) e prolactina. Este receptor é membro da família de receptores de membrana ligados a proteína G. Apresenta sete alças transmembrânicas, uma grande porção extracelular e uma porção pequena intracelular ligada a proteína G. Quando ativado utiliza a via do fosfatidilinositol aumentando a concentração de cálcio citoplasmático. O T3 leva a inibição direta da transcrição do gene do pré-pró-TRH, com diminuição da síntese do TRH, assim como depleção dos receptores do TRH na hipófise (Yen, 2001; Larsen et al., 2007).

O TSH é uma glicoproteína sintetizada e secretada pelos tireotrofos da hipófise anterior. É o principal fator controlador do crescimento da célula folicular

assim como da síntese e secreção hormonal. A secreção do TSH é estimulada pelo TRH, e o T3 diminui a liberação e a síntese do RNA mensageiro do TSH. A sua secreção também é inibida pela somatostatina, dopamina, agonistas dopaminérgicos, como a bromocriptina, e glicocorticóides. A ação do TSH na tireóide se faz através de um receptor de membrana ligado a proteína G, semelhante ao do TRH, que usa como sinalização intracelular o sistema da adenilciclase e da fosfolipase C. O TSH aumenta o número de seus receptores na membrana da célula tireoidiana. O receptor do TSH (TSHr) pode sofrer ação de auto-anticorpos estimuladores, que podem levar ao hipertireoidismo (doença de Graves-Basedow), ou bloqueadores, que são encontrados na tireoidite atrófica. Mutações do TSHr têm sido associadas a ativação espontânea do receptor e hipertireoidismo ou resistência ao TSH (Azevedo et al., 2006; Larsen et al., 2007).

2.1.2 Síntese, Metabolismo e Transporte dos Hormônios Tireoidianos

Para a síntese do T4 e T3 são importantes, além do TSHr, mais três proteínas: NIS, tireoperoxidase e tireoglobulina. A proteína NIS (Na/I Symporter, proteína simportadora do iodo), transporta o iodo, componente essencial para a síntese dos hormônios tireoidianos (HT), para o interior da célula folicular. Ela extrai o iodo do plasma e o concentra na tireóide em uma proporção 20 a 40 vezes maior que a plasmática. A tireoglobulina é uma glicoproteína de alto peso molecular sintetizada no retículo endoplasmático. A oxidação e a incorporação do iodo aos resíduos de tirosinas da tireoglobulina são mediadas pela enzima tireoperoxidase, formando monoiodotironina (MIT) e diiodotironina (DIT). O acoplamento de duas moléculas de DIT origina o T4, enquanto a junção MIT + DIT origina o T3. Esta reação de acoplamento também é catalisada pela peroxidase tireoidiana (Yen, 2001; Larsen et al., 2007).

Como a maior parte de hormônios secretados pela tireóide é de T4 e o T3 é o hormônio realmente ativo, o conhecimento da deiodinação enzimática é essencial para entender a regulação da ação do HT. A deiodinação pode ocorrer no anel de fora do T4 produzindo o 3,5,3' triiodotironina (T3) ou no anel de dentro produzindo o 3,3',5' triiodotironina (T3r ou T3 reverso), este último um processo de inativação. Pelo menos três enzimas podem catalisar estas reações. A 5'deiodinase tipo I é a mais

abundante e converte T4 em T3 e T3r em 3,3'T2. É encontrada principalmente no fígado e rim e em menor quantidade na tireóide, músculo esquelético e músculo cardíaco. A 5'deiodinase tipo II mostra uma maior afinidade pelo T4 do que pelo T3r ou T3. Está presente no sistema nervoso central (SNC), hipófise, tecido adiposo marrom, placenta e pele. Baixos níveis séricos de T4 aumentam a atividade desta enzima assim como altos níveis reduzem-na, funcionando como um mecanismo de proteção a estas variações. A 5'deiodinase tipo III é encontrada nas membranas placentárias e nas células gliais do SNC e inativa o T4 e T3 convertendo-os respectivamente em T3r e 3-3'T2. Está elevada no hipertireoidismo e reduzida no hipotireoidismo e, portanto auxilia na proteção do feto e SNC ao excesso ou deficiência de T4 (Germain et al., 2009).

Os HT são transportados no soro ligados a proteínas carreadoras. Apenas 0,03% do T4 e 0,3% do T3 são encontrados livres, fração esta responsável pela atividade hormonal. A globulina transportadora de tiroxina (TBG) é a proteína carreadora mais importante, transportando 68% do T4 e 80% do T3 circulante. Estrogênios podem aumentar a concentração sérica de TBG aumentando os níveis de T4 total, mas não da fração livre. Androgênios e glicocorticóide podem diminuir a TBG provocando um efeito contrário. As outras proteínas transportadoras são a albumina e a pré-albumina transportadora de tiroxina ou transtiretina (Azevedo et al., 2006; Larsen et al., 2007).

2.1.3 Ação dos Hormônios Tireoidianos

Após a transformação do T4 para T3 por ação das desidases, ocorre a ligação do T3 a seu receptor nuclear, receptor de hormônio tireoidiano (RT), com grande afinidade e especificidade, alterando fundamentalmente a estrutura tridimensional do receptor e conseqüentemente a sua associação com outras proteínas. O RT se liga ao DNA como monômero, homodímero ou associado como heterodímero ao receptor do retinóide X (RXR) ou *retinoid X receptor* (Yen, 2001; Barra et al., 2004).

Os RTs, na ausência de T3, encontram-se intimamente associados à cromatina. Nesta situação as histonas são deacetiladas por co-repressores, através da ação das histonas deacetilases (HDAC), que mantém a cromatina compacta e

inibem a transcrição. Após a ligação com o T3, os co-repressores se dissociam dos RTs e outras proteínas co-ativadoras se associam ao RT, acetilam as histonas relaxando a cromatina, permitindo o início da transcrição (Yen, 2001; Yen et al., 2006).

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.

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, iniciando com maior frequência entre os 20 e 50 anos de idade (Cenci et al., 2006). Entre suas diversas causas, a doença de Graves representa a etiologia mais comum (Davies et al., 2005).

Por sua vez, o hipotireoidismo é definido como um estado clínico resultante de quantidade insuficiente de hormônios circulantes da tireóide para suprir uma função orgânica normal (Woeber, 2000). Ele pode ser classificado como primário (falência tireoidiana), secundário (falência hipofisária) ou terciário (falência hipotalâmica).

O hipotireoidismo primário é o tipo mais prevalente (95% dos casos). É um distúrbio comum, na forma clínica acomete 0,3 a 3% da população adulta, sendo mais freqüente em mulheres e em idosos. Segundo estudo populacional realizado por Canaris et al. (2000), que avaliou mais de 25.000 indivíduos, a prevalência de hipotireoidismo (clínico e subclínico) variou de 4% a 21% nas mulheres e de 3% a 16% nos homens (Gráfico 1).

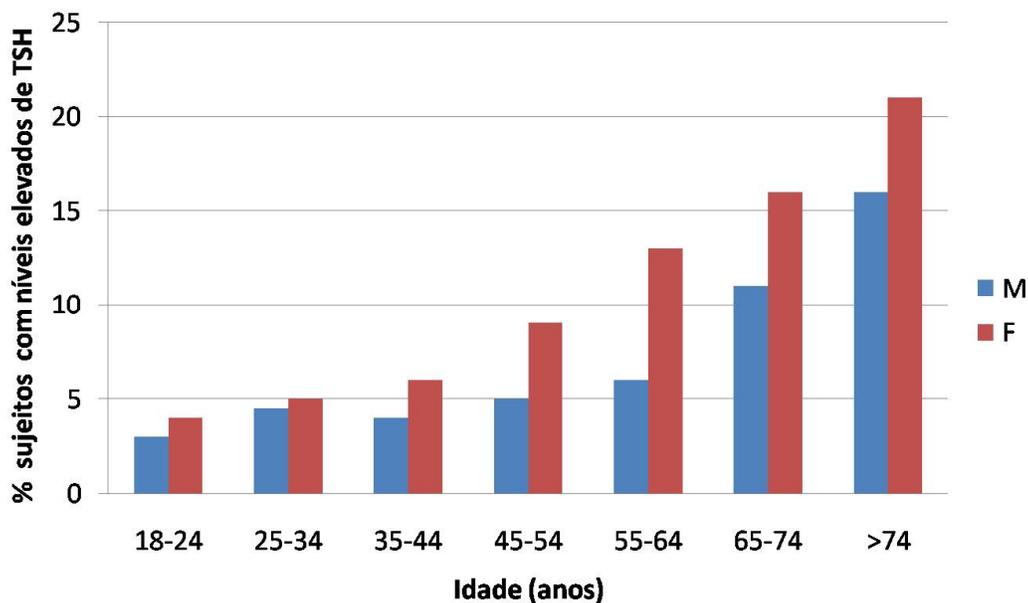


GRÁFICO 1 – PORCENTAGEM DE INDIVÍDUOS COM TSH ELEVADO, APRESENTADOS POR SEXO E DÉCADAS DE IDADE

FONTE: Adaptado de Canaris et al. (2000)

De fato, o hipotireoidismo primário representa uma patologia endócrina bastante comum e afeta milhões de indivíduos em todo o mundo. Apresenta como etiologia principal a destruição auto-imune das células foliculares secretoras de hormônios tireoidianos (tireoidite de Hashimoto). Outras causas de hipotireoidismo primário são decorrentes de terapia que destroem tecido tireoidiano como radioiodo ou radioterapia externa, tireoidectomia, tireoidite (pós-parto, granulomatosa e indolor) e uso de algumas medicações como amiodarona, lítio e interferon (Biondi e Cooper, 2008).

A síndrome compromete o organismo de uma forma global, com manifestações clínicas variáveis: intolerância ao frio, ganho ponderal, astenia, sonolência, mialgia, irregularidades menstruais, infertilidade, disfunção erétil, pele seca, edema periférico, constipação intestinal e cabelos secos e quebradiços, alterações cognitivas e de humor. Entretanto muitos pacientes podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos. Dislipidemia tem sido descrita e pode contribuir para acelerada aterosclerose. Assim, o hipotireoidismo não tratado pode implicar efeitos profundamente deletérios para vários sistemas (Freitas e Lima, 2006; Larsen et al. 2007).

As disfunções tireoidianas mínimas ou subclínicas são definidas na presença de níveis séricos anormais de TSH associados a níveis séricos normais de T3 e T4 (Biondi e Cooper, 2008). 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 tireodianos (Surks et al., 2004; Gharib et al., 2005). 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 (Wartofsky e Dickey, 2005; Surks et al., 2005).

O hipotireodismo 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 tireodianos. A prevalência na população adulta varia de 4 a 10% (Vanderpump et al., 1995). Segundo Biondi e Cooper (2008) 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.

Hollowell et al. (2002) apresentaram dados provenientes do estudo NHANES III. Este estudo foi desenhado para obter estimativas do estado de saúde e do estado nutricional da população norte-americana e foi conduzido de 1988 a 1994. O sistema de amostragem do estudo foi realizado de forma a representar a distribuição étnica e geográfica da população norte-americana. Neste estudo, a prevalência do hipotireodismo subclínico foi determinada em 4,3%, considerado um limite superior de normalidade para o TSH sérico de 4,6 mUI/L.

A progressão da forma subclínica para o hipotireoidismo franco depende de fatores como sexo, idade, presença de auto-anticorpos e níveis de TSH. O estudo de Wickham, coorte que acompanhou 2.779 indivíduos por 20 anos, mostrou que níveis elevados de TSH foram preditivos para progressão para hipotireoidismo franco, assim como idade avançada, sexo feminino e presença de anticorpos antitireoperoxidase (ATPO). A taxa anual de progressão para doença franca foi de 4,3% em mulheres com TSH elevado e presença de ATPO, 3% se apenas TSH elevado e 2% se apenas ATPO positivo (Vanderpump et al., 1995).

A presença de sintomas em pacientes com hipotireoidismo subclínico é controversa. Existe uma grande dificuldade em identificar pacientes com hipotireoidismo subclínico baseado apenas em sintomas clínicos, especialmente porque os sintomas são leves e inespecíficos. Biondi e Cooper (2008) postulam que a presença de sintomas de hipotireoidismo está relacionada à severidade da doença, duração da doença e sensibilidade individual à deficiência dos hormônios tireoidianos. A morbidade desta condição, embora controversa, envolve o risco de alterações cardiovasculares e aterosclerose (Klein e Ojamaa, 2001; Capolla e Ladenson, 2003), disfunções lipídicas (Bindels et al., 1999, Canaris et al., 2000; Kanaya et al., 2002) e disfunção músculo-esquelética (Beyer et al., 1998; Hekimsoy e Oktem, 2005).

Metanálise recente mostrou associação entre hipotireoidismo subclínico e aumento de risco para doença coronariana, em relação tanto a número de eventos, quanto a mortalidade, principalmente com níveis de TSH ≥ 10 mIU/L . (Rodondi et al., 2010). Tagami et al (2010) estudou a prevalência de dislipidemia em 830 pacientes com tireoidite de Hashimoto. Houve correlação positiva entre níveis de TSH e níveis de colesterol total, triglicérides, colesterol LDL e colesterol HDL. Quanto comparado com pacientes eutireoidianos, aqueles com hipotireoidismo subclínico apresentaram níveis maiores de colesterol LDL e da relação LDL/HDL, quando tratados com pequenas doses de levotiroxina, apresentaram melhora do perfil lipídico.

2.3 O TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO

O tratamento de escolha para o hipotireoidismo é a administração de LT4 sódica, administrada em dose única diária, em jejum, aproximadamente 30 minutos antes do desjejum. A dose ideal de LT4 varia com a idade e o peso do paciente, sendo recomendado para adultos o uso de 1,6 a 1,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso ideal/dia. Em pacientes jovens (< 50 anos) pode-se iniciar o tratamento com doses plenas de LT4; pacientes acima de 50 anos ou com história de doença cardíaca, devem iniciar com doses baixas, 25 a 50 $\mu\text{g}/\text{dia}$, com re-avaliação clínica e bioquímica num intervalo de 6 a 8 semanas, para ajustes graduais de dose, até que haja normalização dos níveis de TSH. Uma vez atingida a dose de manutenção, nova avaliação da função

tireoidiana deve ser feita, periodicamente, em intervalos de 6 a 12 meses (Singer et al., 1995; Baskin et al., 2002).

O tratamento com LT4 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 (Freitas e Lima, 2006).

Os objetivos primordiais do tratamento com LT4 são à normalização das manifestações clínicas, o restabelecimento do bem-estar físico e mental, com manutenção dos níveis hormonais séricos de TSH e T4 livre dentro dos limites da normalidade.

A dosagem do TSH sérico tornou-se o método mais sensível e acurado na monitorização do tratamento do hipotireoidismo (Ladenson et al., 2000). Valores de TSH sérico, convencionalmente compreendidos dentro do intervalo de normalidade (0,4 – 4,0 mUI/L) são indicativos de um tratamento adequado (Singer et al., 1995; Baskin et al., 2002). Os níveis séricos de hormônios tireoidianos e de TSH ideais para a obtenção de um completo bem-estar físico e mental não estão completamente determinados. A tendência atual é a de reduzir o limite superior de normalidade do TSH sérico (Wartoksky and Dickey, 2005). Esta abordagem, porém, não foi testada em estudos clínicos e ainda não há bases científicas para afirmar que as metas do tratamento do hipotireoidismo primário deveriam diferir do intervalo de referência de normalidade para o TSH sérico estabelecido (McDermott e Ridgway., 2001).

2.4 FATORES QUE INFLUENCIAM A EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM LEVOTIROXINA.

Na prática clínica, um número de pacientes não apresenta resposta clínica e bioquímica esperada à dose prescrita de LT4, com dificuldade na manutenção do TSH sérico dentro do intervalo de normalidade. Estudos demonstram que 20% dos pacientes portadores de hipotireoidismo em terapia com LT4 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. (2000), 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. (2002) que detectaram valores de TSH sérico normais em 67% dos pacientes portadores de hipotireoidismo primário.

Manutenção de níveis hormonais circulantes apropriados e conseqüente ação tecidual requerem adequada absorção gastrointestinal da LT4. Estima-se que 70 a 80% da LT4 administrada por via oral seja absorvida no trato gastrointestinal: 20% no duodeno, 40% no jejuno superior e 40% no jejuno terminal e íleo (Hays, 1968; Hays, 1991).

A causa mais freqüente de aparente ineficácia da LT4 é a má adesão do paciente ao tratamento (Ain et al., 1991). Um estudo brasileiro realizado por Bagattolli et al. (2000) com objetivo de avaliar o impacto da adesão no controle do hipotireoidismo, acompanhou 100 portadores de hipotireoidismo mal controlado (TSH médio de 12 mUI/L). Os pacientes foram orientados quanto ao uso correto da medicação, receberam gratuitamente a medicação e foram seguidos de forma rigorosa, a cada 30 dias, inclusive com controle do número de comprimidos restantes e embalagens vazias. Os resultados mostraram que em 93 pacientes houve queda dos níveis de TSH, evidenciando que a maioria dos pacientes não aderiu ao tratamento proposto, anteriormente ao estudo, e que o hipotireoidismo pode ser adequadamente controlado com qualquer uma das apresentações disponíveis no mercado nacional quando o paciente adere ao esquema terapêutico proposto.

Além disso, distúrbios de absorção podem ocasionar falha ao tratamento de reposição com LT4. Existem múltiplos agentes e condições que podem afetar a absorção gastrointestinal de LT4 (Liwampo e Hershman, 2009).

Distúrbios de má absorção incluem a doença celíaca (McDermott et al., 2005), doença inflamatória intestinal (Liwampo e Hershman, 2009), intolerância à lactose (Muñoz-Torres et al., 2006), infecção por *Helicobacter pylori* (Centanni et al., 2006), gastrite atrófica (Checchi et al., 2008) e outras patologias do trato gastro-intestinal.

Diversas medicações sabidamente interferem na absorção da LT4: carbonato de cálcio (Singh et al., 2000), sulfato ferroso (Campbell et al., 1992), hidróxido de alumínio (Liel et al., 1994), resinas de ácidos biliares (Northcutt et al., 1969), sulcrafato (Sherman et al., 1994), raloxifeno (Siraj et al., 2003), sevelamer (Diskin et

al., 2007) e picolinato de cromo (John-Kalarickal et al., 2007). A LT4 deve ser administrada num intervalo de 4 horas longe destas medicações (Singer et al., 1995).

A absorção e bioequivalência das diferentes preparações comerciais de LT4 disponíveis podem ser variáveis e a troca de um composto para outro também pode resultar em alterações nos níveis de TSH e do controle do hipotireoidismo (Berg e Mayor, 1992; Blakesley et al., 2004).

A influência do consumo de alimentos na absorção de LT4 foi primeiramente relatada por Wenzel e Kirschsieper (1977). Em seu estudo, a absorção LT4 foi significativamente melhor em jejum do que com a ingestão simultânea de alimentos (79,3% vs 63,9%, $p < 0,001$). Benvença et al. (1995) avaliaram cinco pacientes nos quais a terapia com LT4 não conseguiu alcançar o TSH alvo, com administração da LT4 quinze minutos antes do café da manhã. Comparados aos controles (paciente hipotireoideos com bom controle e pacientes saudáveis), os estudos de absorção demonstraram retardo no pico de absorção da LT4, com comprometimento na fase inicial da absorção. Depois de um mês adiando o desjejum para, pelo menos, 60 minutos após o uso da LT4, os pacientes obtiveram normalização dos níveis de TSH. Além disso, existem estudos demonstrando que suplementos de fibras (Liel et al., 1996), proteína de soja (Bell e Ovale, 2001) e café (Benvença et al., 2008) também podem reduzir a absorção de LT4.

Considerando todos os fatores mencionados que podem interferir na absorção de LT4, a recomendação atual é que LT4 deve ser tomada com o estômago vazio, pela manhã 30 a 60 minutos antes do café. Entretanto, esta orientação estrita poderia afetar a adesão ao tratamento, já que a necessidade de esperar algum tempo até o café da manhã pode interferir na rotina diária do paciente.

2.5 REGIMES TERAPEUTICOS ALTERNATIVOS

A reposição de LT4 no hipotireoidismo é eficaz em restaurar o eutireoidismo. Entretanto, a necessidade de usar a LT4 diariamente, em jejum, de forma contínua, pode diminuir a aderência ao tratamento do hipotireoidismo e interferir na qualidade de vida do paciente. Assim sendo, regimes terapêuticos alternativos vêm sendo estudados.

Considerando que a LT4 tem uma meia-vida de aproximadamente 7 dias, e que existe uma auto-regulação periférica da conversão do T4 em T3 conforme disponibilidade de T4, alguns autores propuseram o uso semanal da levotiroxina. Grebe et al (1997) estudaram 12 pacientes comparando o uso diário da LT4 *versus* uso semanal num estudo *cross-over* randomizado. A administração semanal mostrou uma maior elevação do T4 livre e do T3 livre após 24 horas de administração da LT4. Apesar disso, o uso semanal da LT4 foi seguro e bem tolerado, sem sinais de toxicidade aguda comparando com o uso diário. Ao final do estudo, o TSH foi mais elevado no grupo semanal. Estes resultados foram semelhantes aos obtidos por Bornschein (2008).

Um grupo holandês avaliou os efeitos de administrar a LT4 ao deitar. Primeiro, em um estudo piloto com 11 pacientes, Bolk et al. (2007) mostraram significativa melhora nos níveis séricos de hormônios tireoidianos (TSH diminuiu de 5,1 para 1,2 mUI/L e T4 livre e T3 total aumentaram) com LT4 administrada na hora de dormir. Depois, conduziram um estudo duplo-cego, randomizado com 90 pacientes confirmando estes achados (Bolk et al, 2010). Comparando com a tomada em jejum, quando a LT4 foi administrada ao deitar, houve uma redução média nos valores de TSH de 1,25 mUI/L e um aumento médio de 0,07 ng/dl nos níveis de T4 livre e de 6,5 ng/dl de T3 total.

Bach-Huynh et al. (2009) avaliaram os efeitos de administrar a LT4 em diferentes momentos nos níveis de TSH. Randomizaram 65 pacientes recebendo LT4 para tratamento de hipotireoidismo ou câncer de tireóide em 3 regimes de tratamento: jejum, ao deitar e com café da manhã. Regimes sem o jejum (com café e ao deitar) foram associados com níveis mais elevados e mais variáveis de TSH sérico. O TSH médio foi de 1,06 mUI/L com LT4 tomada em jejum, 2,19 mUI/L com LT4 ao deitar e de 2,93 mUI/L com LT4 com o desjejum.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

Avaliar a administração de LT4 com a refeição matinal e suas repercussões clínicas e laboratoriais no tratamento do hipotireoidismo primário.

3.2 Objetivos Específicos:

- Verificar a administração da LT4 junto com a refeição matinal e a interferência no controle clínico e laboratorial do hipotireoidismo;
- Identificar fatores que possam interferir no controle clínico e laboratorial do hipotireoidismo, quando a LT4 é administrada em jejum ou no café da manhã, como idade do paciente, tempo de doença, etiologia do hipotireoidismo, dose de LT4 e conteúdo calórico do desjejum;
- Avaliar a preferência do paciente quanto ao horário de tomada da medicação.

4 METODOLOGIA

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA

Estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto, tipo *cross-over*, para avaliação de 45 pacientes portadores de hipotireoidismo primário, clínica e laboratorialmente compensados, em tratamento com doses substitutivas de LT4, para avaliar a administração de LT4 com a refeição matinal e suas repercussões clínicas e laboratoriais.

4.2 CASUÍSTICA

Foram selecionados, entre setembro de 2008 a abril de 2009, 45 pacientes provenientes dos Ambulatórios de Tireóide e Endocrinologia Geral do SEMPR, portadores de hipotireoidismo primário, diagnosticado há mais de 6 meses, estando clínica e laboratorialmente compensados por um período superior há 3 meses, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão abaixo citados. Esta amostragem foi obtida de acordo com a capacidade operacional.

Apenas pacientes tomando duas marcas de LT4 foram recrutados (Puran T4®, Sanofi-Aventis, São Paulo, Brasil e Euthyrox®, Merck Serono, Rio de Janeiro, Brasil). As medicações foram fornecidas pelos respectivos laboratórios, com objetivo de assegurar que os pacientes tomassem a mesma marca de LT4 durante o período do estudo (6 meses), evitando potenciais efeitos decorrentes de variações devido a diferente bioequivalência de outros produtos.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas – UFPR (anexo 1). Todos os participantes foram orientados sobre a pesquisa e assinaram um termo de consentimento (anexo 2), concordando em participar do estudo.

4.2.1 Critérios de inclusão:

- a) Idade entre 18 e 65 anos;
- b) Pacientes com hipotireoidismo primário de qualquer etiologia, diagnosticados e tratados com LT4 por pelo menos 6 meses;
- c) Pacientes com doença compensada, clínica e laboratorialmente, demonstrado por níveis de TSH sérico entre 0,5 e 3,5 mUI/L;
- d) Pacientes com doença estável, estando em uso da mesma dose de LT4 por pelo menos 3 meses antes da inclusão no estudo.

4.2.2 Critérios de exclusão:

- a) Pacientes com TSH sérico acima de 3,5 mUI/L na triagem;
- b) Gravidez e lactação;
- c) Pacientes portadores de doenças crônicas graves e debilitantes, como patologias cardíacas, pulmonares, renais ou hepáticas e malignidade;
- d) Uso de medicações que potencialmente podem interferir com o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, com o metabolismo ou ação periférica dos hormônios tireoidianos ou com a absorção de LT4: Carbonato de Cálcio, Sulfato ferroso, Hidróxido de Alumínio, Colestiramina, Sucralfato, Raloxifeno, Omeprazol, Amiodarona, Fenitoína, Carbamazepina ou Rifampicina;
- e) Pacientes portadores de doenças disabsortivas previamente diagnosticadas: doença celíaca, retocolite ulcerativa, doença de Crohn, cirurgia com by-pass intestinal, pancreatite crônica.
- f) Pacientes portadores de síndromes coronarianas ou arritmias cardíacas previamente diagnosticadas.

4.3 METODOLOGIA:

Os pacientes foram submetidos a 2 fases de tratamento (jejum x refeição):

Fase jejum (FJ): os pacientes foram acompanhados por 3 meses, usando a LT4 diariamente, 30 minutos antes da primeira refeição matinal. Nesta etapa, os pacientes constituem o grupo “controle”.

Fase refeição (FR): os pacientes foram acompanhados por 3 meses, recebendo suas doses substitutivas de LT4 juntamente com a primeira refeição matinal. Esta etapa representa o grupo “intervenção”.

Os pacientes completaram 180 dias de protocolo, 90 dias em cada regime de administração de LT4 (jejum ou refeição). Cada paciente serviu como seu próprio controle. De acordo com a ordem do tratamento recebido, os pacientes foram divididos em 2 grupos (figura 1):

Grupo 1: 23 pacientes utilizaram a dose substitutiva de LT4 em jejum nos 3 primeiros meses de estudo e posteriormente, junto com o café da manhã, nos 3 meses finais.

Grupo 2: 22 pacientes utilizarão a dose substitutiva de LT4 junto com o desjejum nos 3 primeiros meses de estudo e posteriormente, em jejum nos 3 meses seguintes.

A figura 2 esquematiza o desenho do estudo.

	Grupo 1	Grupo 2
Dia 0 – 90	Jejum	Café da manhã
Dia 90 – 180	Café da manhã	Jejum

FIGURA 1 - GRUPOS DE ESTUDO, DE ACORDO COM A ORDEM DE TRATAMENTO RECEBIDO COM LEVOTIROXINA
FONTE: O autor (2011).

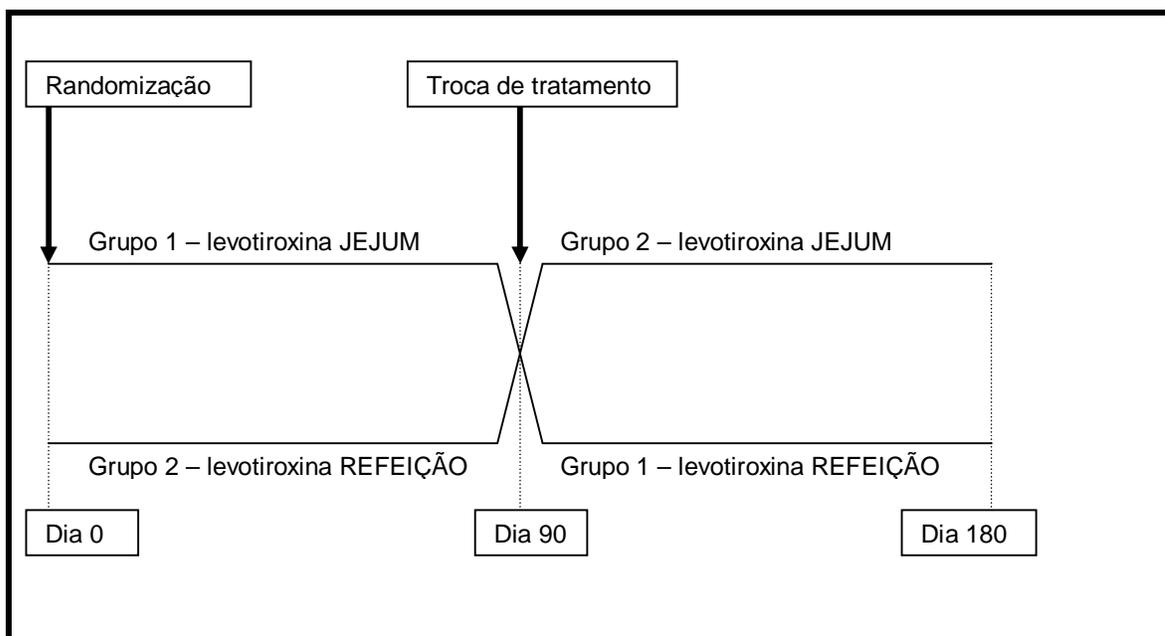


FIGURA 2 – DESENHO DO ESTUDO
 FONTE: O autor (2011)

Testes de função tireoidiana realizados na rotina clínica do ambulatório foram usados para determinar elegibilidade para o estudo (TSH entre 0,5 e 3,5 $\mu\text{m/L}$). Na visita inicial, o paciente foi submetido a exame clínico completo com avaliação do peso corporal, estatura, cálculo do índice de massa corporal (IMC) e medidas de pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC).

Avaliação clínica e laboratorial foi realizada na primeira visita e depois nos dias 45, 90, 135 e 180. Contato telefônico foi realizado a cada 30 dias para avaliar aderência ao tratamento e possíveis intercorrências (tabela 1). Na fase refeição foi feito recordatório alimentar sobre a refeição matinal (anexo 4). Todos os pacientes foram avaliados quanto à preferência de tratamento, ao final do estudo.

As amostras de sangue foram coletadas na manhã de cada visita, para mensuração de TSH, T4 livre (T4I) e T3 total (T3t), que foram analisados utilizando um imuno-ensaio de terceira geração por quimioluminescência (Architect ci 8.200, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA). A sensibilidade do ensaio para TSH

é de 0,0038 mUI/L. Valores de referência normais utilizados foram TSH = 0,35 – 4,94 mUI/L; T4I = 0,7 – 1,48 ng/dL e Tt3 = 58 – 159 ng/dL.

TABELA 1 – CRONOGRAMA DAS AVALIAÇÕES CLÍNICAS DO ESTUDO

Dia do estudo	Etapa	Conduta
0	Início do estudo	Avaliação clínica e medida do TSH, T4 livre e T3 total
30		Contato telefônico
45	Troca de fase	Avaliação clínica e medida do TSH, T4 livre e T3 total
60		Contato telefônico
90		Avaliação clínica e medida do TSH, T4 livre e T3 total
120		Contato telefônico
135		Avaliação clínica e medida do TSH, T4 livre e T3 total
150		Contato telefônico
180	Fim do estudo	Avaliação clínica e medida do TSH, T4 livre e T3 total Avaliação da preferência do paciente

FONTE: O autor (2011).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através do programa Statistica versão 8.0 (Statsoft, Tulsa, OK).

Alterações nas variáveis clínicas (PA, FC e peso) e hormonais (TSH, T4I, T3t) foram analisadas. Para comparar os dois regimes de tratamento (jejum x refeição) foi utilizado o modelo de Regressão Múltipla, ajustando para idade, gênero, quantidade de calorias consumidas no café da manhã e tempo de doença.

Para comparação dos resultados dentro de um mesmo grupo considerando-se os três momentos de avaliação (basal, 90 dias e 180 dias) foi usado o modelo de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas. Para comparação dos grupos em relação à variação percentual entre dois momentos de avaliação, foi considerado o teste t de Student para amostras independentes.

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS BASAIS

Foram recrutados e randomizados 45 pacientes (5 homens, 40 mulheres; idade média $45,9 \pm 10,1$ anos, variando de 28 a 65 anos) que preenchem os critérios de inclusão para o protocolo de estudo. Durante o curso do estudo, três pacientes desistiram de participar do protocolo; 42 pacientes concluíram o estudo, fornecendo dados completos dos 180 dias de protocolo: 22 iniciaram recebendo LT4 em jejum (grupo 1) e 20 iniciaram recebendo LT4 com o desjejum (grupo 2).

As características basais, clínicas e laboratoriais, dos dois grupos de pacientes foram semelhantes, sem nenhuma diferença estatisticamente significativa. Estes dados estão apresentados na tabela 2 e 3.

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASAIS NOS GRUPOS DE ESTUDO

Variável	Grupo 1 (N=22)	Grupo 2 (N=20)	Todos (N=42)	Valor de P
Idade média (anos)	46,6 ± 10,8	45,2 ± 8,8	45,9 ± 9,8	0,65
Sexo feminino - N (%)	19 (86,4)	19 (95)	38 (90,5)	0,67
Peso médio (kg)	73,9 ± 10,9	74,1 ± 11,8	74,0 ± 11,1	0,94
IMC médio (kg/m ²)	29,1 ± 4,8	29,7 ± 6,0	29,4 ± 5,4	0,71
Etiologia do hipotireoidismo – N (%)				
Doença de Hashimoto	12 (54,6)	10 (50)	22 (52,4)	0,76
Terapia com I ¹³¹	8 (36,4)	6 (30)	14 (33,3)	0,66
Cirurgia	1 (4,5)	2 (10)	3 (7,1)	0,49
Hipotireoidismo congênito	1 (4,5)	1 (5)	2 (4,8)	0,51
Drogas anti-tireoidianas	0	1 (5)	1 (2,4)	0,28
Dose média diária de LT4 (ug)	91,6 ± 33,9	105,6 ± 36,1	98,3 ± 35,2	0,20
Dose média de LT4 por kg (µg/kg/dia)	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,5	1,35 ± 0,48	0,19
Marca de LT4 – N (%)				
Puran T4 [®]	17 (77,3)	16 (80)	33 (78,6)	0,82
Euthyrox [®]	5 (22,7)	4 (20)	9 (21,4)	
Duração média do hipotireoidismo (meses)	77,7 ± 50,7	93,6 ± 77,0	85,2 ± 64,2	0,43

FONTE: O autor (2011)

A idade média do grupo total estudado (N=42) foi de $45,9 \pm 9,8$ anos. Predominaram pacientes do sexo feminino (90,5%) participando do estudo. Os pacientes tinham peso inicial semelhante, com IMC médio de sobrepeso ($29,4 \text{ kg/m}^2$)

Quanto à etiologia do hipotireoidismo primário, a mais prevalente foi a tireoidite de Hashimoto (grupo 1 = 54,6% e grupo 2 = 50%), seguido consecutivamente por hipotireoidismo pós-radioiodo (grupo 1 = 36,4% e grupo 2 = 30%) e hipotireoidismo pós-cirurgia de tireoidectomia total ou parcial (grupo 1 = 4,5% e grupo 2 = 5%).

A função tireodiana basal foi similar nos 2 grupos, com o grupo total estudado apresentando valores médios de TSH de $1,69 \pm 1,35 \text{ mUI/L}$, T4 livre de $1,15 \pm 0,18 \text{ ng/dl}$ e T3 total de $92,13 \pm 12,78 \text{ ng/dl}$ (tabela 3).

TABELA 3 – FUNÇÃO TIREOIDIANA BASAL NOS GRUPOS DE ESTUDO

Variável	Grupo 1 (N=22)	Grupo 2 (N=20)	Todos (N=42)	Valor de P
TSH médio (mUI/L)	$1,52 \pm 0,93$	$1,87 \pm 1,71$	$1,69 \pm 1,35$	0,41
T4 livre médio (ng/dl)	$1,14 \pm 0,17$	$1,17 \pm 0,19$	$1,15 \pm 0,18$	0,61
T3 total médio (ng/dl)	$91,34 \pm 13,84$	$92,99 \pm 11,80$	$92,13 \pm 12,78$	0,68

FONTE: O autor (2011)

Durante o estudo foi realizado inquérito alimentar com todos os pacientes, a respeito do consumo alimentar no café da manhã. Os pacientes relataram a ingestão dos alimentos de forma simples, em medidas caseiras e posteriormente foi feita a avaliação do conteúdo calórico e nutricional da refeição, através de tabelas padronizadas de composição de alimentos baseadas em medidas caseiras (Pinheiro et al, 2004; NEPA, 2006; Franco, 2007). Os resultados obtidos estão detalhados na tabela 4.

TABELA 4 – RESULTADOS DO INQUERITO ALIMENTAR, REFERENTE A ALIMENTOS INGERIDOS NO CAFÉ DA MANHÃ PELOS PACIENTES ESTUDADOS

	Grupo 1 (N=22)	Grupo 2 (N=20)	Todos (N=42)
Conteúdo energético (Kcal)	378 ± 179	385 ± 145	381 ± 162
Proteínas (%)	15,9	12,2	14,1
Carboidratos (%)	56,2	58,8	57,5
Lipídeos (%)	27,9	28,9	28,4
Fibras (%)	0	0	0

FONTE: O autor (2011)

LEGENDA: Conteúdo energético: dados expressos em média ± desvio padrão (DP) (Kcal) quilocalorias.

5.2 COMPARAÇÃO ENTRE GRUPO 1 E GRUPO 2

Os parâmetros clínicos e níveis hormonais apresentados pelos dois grupos de estudo, durante os 180 dias de protocolo estão apresentado na tabela 5.

Não ocorreram alterações nas variáveis clínicas estudadas (pressão arterial, frequência cardíaca e peso) em nenhum dos grupos, independente do regime de tratamento (tabela 5).

Em relação aos parâmetros laboratoriais (tabela 6), não ocorreram variações significativas durante o estudo nos níveis de TSH e T4 livre em ambos os grupos, independente da forma de administração da LT4. Houve variação significativa no T3 total sérico no grupo 1. Na fase jejum (período do dia 0 ao dia 90) o T3 total permaneceu estável (91,3 vs 93,6 ng/dl, $p = 0,29$); entretanto na fase refeição (período do dia 90 ao dia 180) houve uma queda significativa do T3 total (93,6 vs 84,9 ng/dl, $p = 0,002$).

TABELA 5 – PARAMETROS CLÍNICOS NOS GRUPOS DE ESTUDO (BASAL, DIA 90 E DIA 180)

GRUPO1				
Variável	Basal	90 d	180 d	Valor de P
Peso (kg)	73,8 ± 10,9	73,7 ± 11,2	74,4 ± 11,7	0,48
FC (bpm)	71,1 ± 10,7	73,8 ± 8,7	72,3 ± 8,1	0,52
PAM (mmHg)	88,0 ± 12,6	89,5 ± 8,0	88,9 ± 13,1	0,75

GRUPO2				
Variável	Basal	90 d	180 d	Valor de P
Peso (kg)	74,1 ± 11,8	73,6 ± 11,1	73,6 ± 10,9	0,16
FC (bpm)	77,7 ± 6,0	75,5 ± 8,8	72,8 ± 7,5	0,06
PAM (mmHg)	91,4 ± 8,7	91,7 ± 10,4	89,5 9,4	0,92

FONTE: O autor (2011)

LEGENDA: Dados expressos em média ± desvio padrão (DP);

Grupo 1: Intervalo 0-90d = fase jejum e 90-180d = fase refeição

Grupo 2: Intervalo 0-90d = fase refeição e 90-180d = fase jejum

(FC) frequência cardíaca; (bpm) batimentos por minuto; (PAM) pressão arterial média

(PAS) pressão arterial sistólica; (PAD) pressão arterial diastólica.

PAM obtida pela fórmula: $1/3PAS + 2/3PAD$ (Meaney et al, 2000)

TABELA 6 – PARAMETROS LABORATORIAIS NOS GRUPOS DE ESTUDO (BASAL, DIA 90 E DIA 180)

GRUPO1				
Variável	Basal	90 d	180 d	Valor de P
TSH (mUI/L)	1,52 ± 0,93	1,89 ± 2,07	2,41 ± 1,70	0,065
T4 livre (ng/dl)	1,14 ± 0,17	1,15 ± 0,14	1,11 ± 0,15	0,39
T3 total (ng/dl)	91,3 ± 13,8	93,6 ± 13,8	84,9 ± 14,3	0,005

GRUPO2				
Variável	Basal	90 d	180 d	Valor de P
TSH (mUI/L)	1,87 ± 1,71	2,89 ± 2,93	1,91 ± 1,25	0,59
T4 livre (ng/dl)	1,17 ± 0,19	1,12 ± 0,21	1,15 ± 0,21	0,94
T3 total (ng/dl)	93,0 ± 11,8	96,3 ± 12,2	91,6 ± 15,3	0,389

FONTE: O autor (2011)

LEGENDA: Dados expressos em média ± desvio padrão (DP);

Grupo 1: Intervalo 0-90d = fase jejum e 90-180d = fase refeição

Grupo 2: Intervalo 0-90d = fase refeição e 90-180d = fase jejum

5.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS REGIMES DE TRATAMENTO (JEJUM X REFEIÇÃO)

Para comparar o uso da LT4 em jejum e no café da manhã, dados de ambos os grupos foram analisados em conjunto, de acordo com a forma de administração da LT4. Níveis hormonais ao final de cada regime terapêutico são mostrados na tabela 7.

TABELA 7 – VALORES SÉRICOS DE TSH, T4 LIVRE E T3 TOTAL AO FINAL DE CADA REGIME DE TRATAMENTO

Regime de tratamento	TSH (mUI/L)	T4 livre (ng/dl)	T3total (ng/dl)
JEJUM	1,90 ± 1,76	1,16 ± 0,18	92,06 ± 13,97
REFEIÇÃO	2,89 ± 2,82	1,11 ± 0,19	90,50 ± 14,19
Valor de P	0,028	0,098	0,48

FONTE: O autor (2011)

LEGENDA: Dados expressos em média ± desvio padrão (DP).

Os valores de TSH foram mais elevados com a administração da LT4 junto com a refeição do que com o uso convencional em jejum (2,89 vs 1,9 mUI/L. $P = 0,028$). Apesar desta elevação, o TSH sérico permaneceu em nível terapêutico aceitável.

Ao final de ambos os regimes de tratamento, alguns pacientes apresentaram níveis de TSH acima de 3,5 mUI/L, definindo hipotireoidismo não controlado neste estudo. Quando pacientes tomaram LT4 em jejum, 6 pacientes (14,3%) apresentaram TSH $\geq 3,5$ mUI/L; quando tomaram LT4 com desjejum, foram 10 pacientes (23,8%), esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P = 0,26$). Os valores de TSH de todos os pacientes ao final de cada regime de tratamento são mostrados na figura 3.

Na fase refeição, comparando pacientes que descompensaram o hipotireoidismo (TSH $\geq 3,5$ mUI/L) com aqueles que mantiveram níveis de TSH na faixa terapêutica aceitável, não foram encontradas diferenças quanto a idade, gênero, dose utilizada de LT4, duração ou etiologia do hipotireoidismo e

características da refeição (conteúdo calórico ou nutricional, como porcentagem de proteínas, carboidratos, lipídios ou fibras).

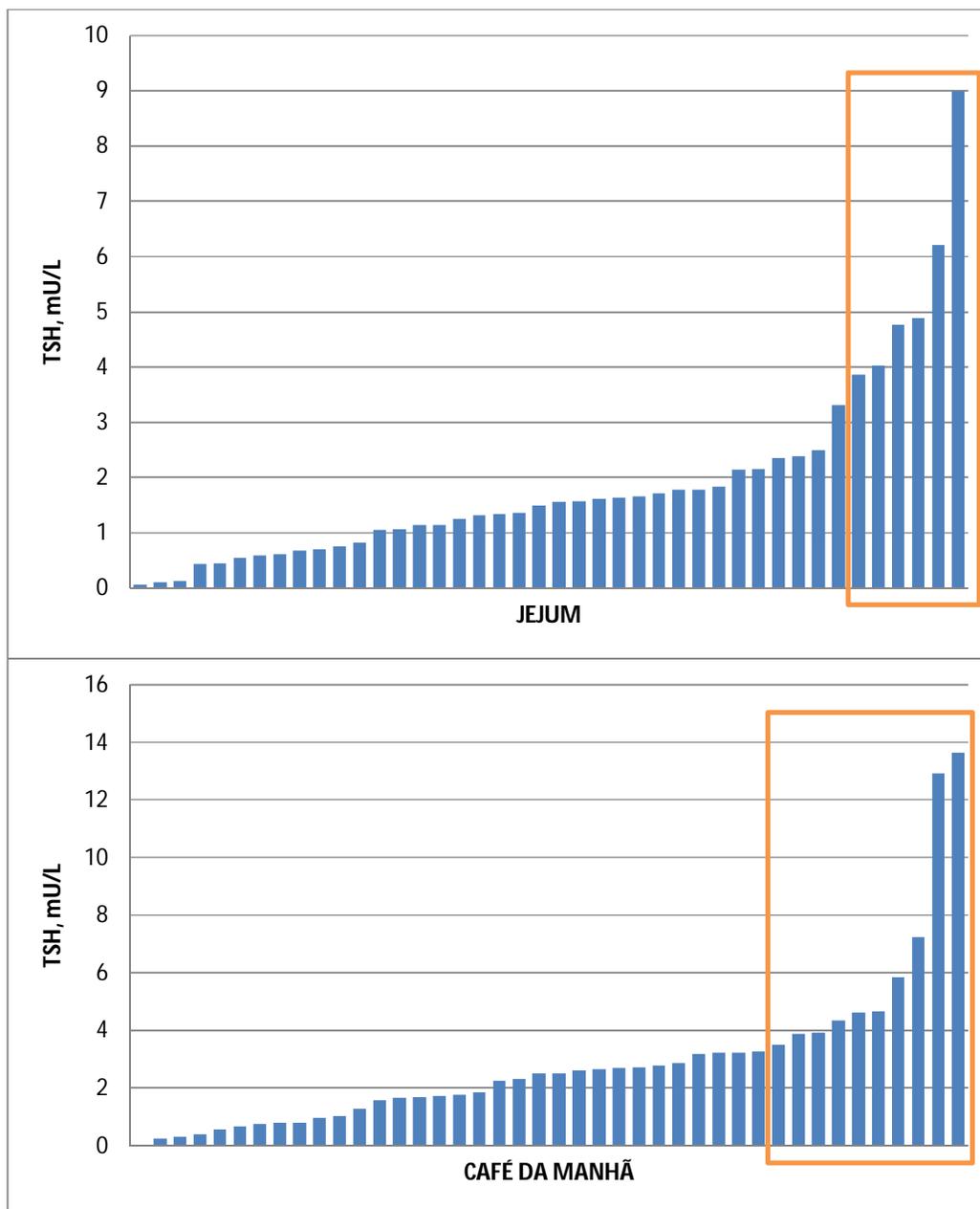


FIGURA 3 – VALORES DE TSH APÓS 90 DIAS DE CADA REGIME TERAPÊUTICO.
FONTE: O autor (2011)

O esquema terapêutico LT4 com o café da manhã foi mais sujeito a flutuações do TSH sérico. Quando os pacientes tomaram a LT4 em jejum, a variação média do TSH foi de $0,27 \pm 2,88$ mUI/L, já com o desjejum a variação foi de $1,01 \pm 2,91$ ($P = 0,045$).

Todos os pacientes foram questionados, ao final do estudo, quanto a sua preferência em relação às duas formas de administração de LT4. Dezesete pacientes (40,5%) optaram pela forma convencional em jejum, porque já haviam estabelecido uma rotina para uso da medicação, 14 pacientes (33,3%) preferiram a administração com a refeição, afirmando ser um regime terapêutico mais conveniente e 11 pacientes não indicaram preferência.

6 DISCUSSÃO

Considerando que o uso da LT4 pela manhã, sem a necessidade estrita de jejum, poderia ser um esquema de tratamento mais conveniente, este estudo avaliou se a administração de LT4 com o desjejum poderia manter os níveis de TSH dentro do alvo terapêutico, sem alterações clínicas significantes.

Este estudo mostrou que os níveis de TSH mantiveram-se dentro do intervalo terapêutico com a LT4 utilizada junto com o café da manhã, apesar de ter ocorrido uma elevação na concentração de TSH (aumento médio de 1,01 mUI/L). Nenhuma alteração clínica significativa ocorreu em consequência desta variação hormonal.

Conforme os dados encontrados nesta pesquisa, mesmo em condições ótimas (LT4 em jejum), o hipotireoidismo pode descompensar, provavelmente em decorrência de má aderência ao tratamento. Mas quando a LT4 é administrada com a alimentação, a probabilidade de variações nos valores de TSH é maior.

Analisando os dados individuais dos pacientes, foi possível detectar que alguns pacientes que receberam LT4 com o desjejum permaneceram estáveis durante todo o protocolo (76,2%) enquanto outros apresentaram elevações nos níveis de TSH (23,8%). Quando possíveis causas para elevação do TSH foram avaliadas, nenhuma diferença foi encontrada em relação a características individuais dos pacientes ou consumo diferente de alimentos. Assim, seria possível dizer que alguns pacientes conseguem absorver melhor a LT4 administrada junto com a alimentação, porém não foi possível identificar nenhuma característica que possa guiar a decisão clínica para eleger qual paciente poderia receber a LT4 com a refeição sem risco de elevação no TSH e descompensação do hipotireoidismo.

Bach-Huynh et al (2009) conduziram um estudo *cross-over* em 3 fases que mostrou níveis de TSH mais elevados, porém dentro do alvo terapêutico, com uso de LT4 com a refeição matinal em vez do jejum de 30 minutos, assim como no presente estudo. Neste estudo níveis de TSH foram mais estáveis com a administração da LT4 em jejum. Regimes terapêuticos sem o jejum (com o café e ao deitar) forma mais suscetíveis a oscilações significativas dos níveis de TSH e extremos de 0 a 19 mUI/L foram observados. No presente estudo, o uso da LT4 com o desjejum apresentou oscilações nas concentrações TSH (0 a 13 mUI/L) porém o uso em jejum também mostrou variações nos níveis de TSH (0 a 9 mUI/L) mostrando que o

momento de usar a LT4 não é o único fator que pode induzir variações nos níveis de TSH.

Os resultados obtidos neste estudo podem ser diferentes da rotina diária, fora da condição de pesquisa clínica, já que o protocolo objetivou maximizar a aderência ao tratamento com monitoramento rígido por contato telefônico e visitas freqüentes e que o perfil do paciente que aceita participar de um protocolo de estudo é mais favorável a boa adesão ao tratamento proposto.

Administração da LT4 com o café da manhã pode causar elevação nos níveis de TSH, mas se os valores de TSH permanecerem dentro do intervalo terapêutico desejado, esta oscilação não traria maiores conseqüências clínicas. Além disso, para pacientes nos quais o uso da LT4 junto com a refeição matinal é uma opção mais conveniente, em caso de elevação discreta do TSH, poderia se manter a forma de usar a LT4 e simplesmente aumentar a dose de LT4 para obter o TSH desejado.

Em conclusão, o presente estudo mostrou que a administração de LT4 com o café da manhã foi segura e bem tolerada, e pode ser oferecida com esquema terapêutico alternativo para pacientes com dificuldades de adesão ao tratamento pela necessidade de jejum rigoroso. Como esta opção é mais suscetível a variações nos níveis de TSH, o clínico deve estar ciente de que os pacientes devem ser monitorizados rigorosamente e que ajustes nas doses de LT4 podem ser necessários. Naqueles pacientes que um TSH alvo mais específico é fundamental, como gestantes, idosos, portadores de câncer de tireóide e de doença cardíaca, o uso da LT4 em jejum é sempre recomendado, para evitar o risco de doença tireoidiana subclínica iatrogênica. Estudos randomizados duplo-cegos com maior número de pacientes são necessários para confirmar os resultados do presente trabalho.

7 CONCLUSÕES

1. A administração da LT4 junto com a refeição matinal não interferiu no controle clínico do hipotireoidismo
2. A administração da LT4 junto com a refeição matinal interferiu no controle laboratorial do hipotireoidismo
3. Dentre os outros fatores avaliados além do momento de administração da LT4 (idade do paciente, tempo de doença, etiologia do hipotireoidismo, dose de LT4 e conteúdo calórico do desjejum) não foram identificados fatores interferentes no controle clínico e laboratorial do hipotireoidismo
4. Não houve diferença quanto à preferência dos pacientes estudados quando ao horário de tomada da medicação.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ain KB, Refetoff S, Fein HG, Weintraub BD. Pseudomalabsorption of levothyroxine. **JAMA**. 1991; 266:2118-20.
- Azevedo M et al. Interpretação dos testes de função tireoidiana. In: Vilar L. **Endocrinologia clínica**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p 219-30.
- Bach-Huynh TG et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. **J Clin Endocrinol Metab**. 2009; 94:3905-12.
- Bagattolli et al. Estudo de adesão ao tratamento do hipotireoidismo. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2000; 44(6): 483-7.
- Barra GB et al. Mecanismo molecular da ação do hormônio tireoidiano. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2004; 48(1):23-8.
- Baskin HJ et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Endocr Pract**. 2002; 8(6):457-69.
- Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. **Endocr Pract**. 2001; 7:193–4.
- Benvenga S et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. **Thyroid**. 2008; 18:293–301.
- Benvenga S et al. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. **Thyroid**. 1995; 5:249-53.
- Berg JA, Mayor GH. A study in normal human volunteers to compare the rate and extent of levothyroxine absorption from Synthroid and Levoxine. **J Clin Pharmacol**. 1992; 32:1135–40.
- Beyer IW et al. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. **Thyroid**. 1998; 8(11):1029-31.

- Bindels AJ et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? **Clin Endocrinol (Oxf.)**. 1999; 50(2):217-20.
- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. **Endocr Rev**. 2008; 29:76–131.
- Blakesley V et al. Are bioequivalence studies of levothyroxine sodium formulations in euthyroid volunteers reliable? **Thyroid**. 2004; 14:191-200.
- Bolk N et al. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. **Arch Intern Med**. 2010; 170:1996-2003.
- Bolk N et al. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2007; 66:43–8.
- Bornschein A. **Avaliação de forma alternativa de administração de levotiroxina e suas repercussões clínicas e laboratoriais no tratamento do hipotireoidismo primário**, Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.
- Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. **N Engl J Med**. 1994; 331(13):847-53.
- Campbell NR et al. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. **Ann Intern Med**. 1992; 117:1010–13
- Canaris GJ et al. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. **Arch Int Med**. 2000; 160: 526-34.
- Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. **J Clin Endocrinol Metab**. 2003; 88(6): 2438-44.
- Cenci MCP, Reuters VS. Disfunção tireoidiana subclínica. In: Guedes EP, Moreira RO, Benchimol AK. **Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Rubio, 2006. p. 183-189.

- Centanni M et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. **N Engl J Med.** 2006; 354:1787–95.
- Checchi S et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. **J Clin Endocrinol Metab.** 2008; 93:465–9.
- Davies TF et al. Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. **J Clin Invest.** 2005; 115(8):1972-83.
- Diskin CJ et al. Effect of phosphate binders upon TSH and L-thyroxine dose in patients on thyroid replacement. **Int Urol Nephrol.** 2007; 39:599-602.
- Franco G. **Tabela de composição química dos alimentos.** 9ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007.
- Freitas MC, Lima LHC. Diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo. In: Vilar L. **Endocrinologia clínica.** 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p 260-72.
- Germain DLS, Galton VA, Hernandez A. Minireview: defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges. **Endocrinology.** 2009; 150(3):1097-1107.
- Gharib H et al. 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): 581-5.
- Grebe SK et al. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. **J Clin Endocrinol Metab.** 1997; 82(3):870-5.
- Hays MT. Absorption of oral thyroxine in man. **J Clin Endocrinol Metab.** 1968; 28:749-56.
- Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. **Thyroid.** 1991; 1:241-8.
- Hekimsoy Z, Oktem IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. **Endocr Res.** 2005; 31(3): 171-5.

- Hollowell JG et al. Serum TSH, T4, 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): 489-99.
- John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. New medications which decrease levothyroxine absorption. **Thyroid.** 2007; 17:763-5.
- Kanaya AM et al. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. **Arch Intern Med.** 2002; 162(7): 773-9.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. **N Engl J Med.** 2001; 344 (7): 501-9.
- Ladenson PW et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. **Arch Int Med.** 2000; 160(11): 1573-5.
- Larsen PR et al. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Kronenberg HM et al. **Williams textbook of endocrinology.** 11^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p 299-315.
- 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; 81:857-9.
- Liel Y, Sperber AD, Shany S. Nonspecific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminum hydroxide. **Am J Med.** 1994; 94: 363-5.
- Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.** 2009; 23:781-92.
- Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. **Ann Intern Med.** 1993; 119:492-502.
- McDermott JH, Coss A, Walsh CH. Celiac disease presenting as resistant hypothyroidism. **Thyroid.** 2005; 15:386-8.

- McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. **J Clin Endocrinol Metab.** 2001; 86(10): 4585-90.
- Meaney E, Alva F, Moguel R, Meaney A, Alva J, Webel R. Formula and nomogram for the sphygmomanometric calculation of the mean arterial pressure. **Heart.** 2000; 84(1):64.
- Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. **Thyroid.** 2006; 16:1171-73.
- NEPA - Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO.** Versão II, 2ª ed. Campinas: NEPA – UNICAMP, 2006.
- Northcutt RC et al. The influence of cholestyramine on thyroxine absorption. **JAMA.** 1969; 208:1857–61.
- Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid hormone action. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.** 2007; 21(2):193-208.
- Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras.** 5ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2004.
- Rodondi et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. **JAMA.** 2010; 304(12):1365-74.
- Sherman SI, Tielens ET, Ladenson PW. Sucralfate causes malabsorption of L-thyroxine. **Am J Med.** 1994; 96:531–5.
- Singer PA et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism (ATA). **JAMA.** 1995; 273: 808-12.
- Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. **JAMA.** 2000; 283:2822–5.
- Siraj ES, Gupta MK, Reddy SSK. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. **Arch Intern Med.** 2003; 163:1367–70.

- Surks MI et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. **JAMA**. 2004; 291(2): 228-38.
- Surks MI, Goswami G, Daniels GH. Controversy in clinical endocrinology: the thyrotropin reference range should remain unchanged. **J Clin Endocrinol Metab**. 2005; 90(9): 5489-96.
- Tagami T et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. **Endocr J**. 2010; 57(3):253-8.
- Vanderpump MP et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. **Clin Endocrinol**. 1995; 43: 55-68.
- 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): 5483-8.
- Wenzel KW and Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. **Metabolism**. 1977; 26:1-8.
- Woeber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Ann Intern Med**. 2000; 160: 1067-71.
- Yen PM et al. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. **Mol Cell Endocrinol**. 2006; 46:121-7
- Yen PM. Physiological and Molecular Basis of thyroid hormone action. **Physiol Rev**. 2001; 81:1097-142.

ANEXOS

ANEXO 1 – TERMO DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA	49
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	50
ANEXO 3 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	52
ANEXO4 – RECORDATÓRIO ALIMENTAR.....	55

ANEXO 1 – TERMO DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA

CEP/HC/UFPR



10 Anos

2ª VIA

Curitiba, 31 de outubro de 2007.

Ilmo (a) Sr. (a)
Camila Luhm Silva Perez
Nesta

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado “**AVALIAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO DE LEVOTIROXINA COM A REFEIÇÃO E SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS NO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO**”, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 30 de outubro de 2007. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0230.0.208.000-07
Registro CEP: 1542.207/2007-10

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 30 de abril de 2008.

Atenciosamente,



Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

a) Você tem tipo de doença denominado de: hipotireoidismo e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado "AVALIAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO DE LEVOTIROXINA COM A REFEIÇÃO E SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS NO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO". É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.

b) A levotiroxina (Euthyrox, Puran T4 ou Synthroid) é a medicação usada para tratar hipotireoidismo e já está bem estudada e em uso no Brasil há mais de 50 anos. 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 junto com o café da manhã, sem interferir no tratamento, tornando mais fácil e prático o uso da medicação.

c) Para tanto você deverá comparecer no Hospital de Clínicas para consulta médica de acompanhamento e coleta de 10 ml (equivale a 1 colher de sopa) de sangue para exames, a cada 45 dias, por um período de 6 meses.

d) Os riscos que envolvem o seu tratamento podem ser: alteração dos níveis de hormônios tireoidianos (aumento ou diminuição), que normalizam ao ajustar a dose da medicação (levotiroxina).

e) Você poderá experimentar algum desconforto relacionado à coleta de sangue, principalmente dor local leve, havendo risco mínimo de sangramento ou infecção local.

f) O médico (Dra. Camila Luhm Silva Perez, telefone: 3360-7876 ou 3360-7852) poderá ser contatado e é o responsável pelo seu tratamento. O acompanhamento será realizado através de consultas médicas, conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.

g) Está garantido seu acesso a todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo.

h) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

i) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

j) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio Hospital de Clínicas.

l) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do paciente

Camila Luhm Silva Perez - Pesquisadora

Data ___/___/___

ANEXO 3 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

NOME: _____ RG: _____ Grupo 1 () 2 ()

FICHA DE AVALIAÇÃO – LEVOTIROXINA REFEIÇÃO MATINAL

Nome: _____
 Sexo: Fem () Masc () Raça: Branco () Negro () Oriental () Mulato ()
 RG HC: _____ DN: ____/____/_____
 Cidade: _____ Telefone: _____
 Escolaridade: _____ Profissão: _____

QUESTINÁRIO:

Causa do hipotireoidismo:

- () Tireoidite de Hashimoto
 () Pós-dose de iodo 131
 () Tireoidectomia subtotal ou total
 () Pós-droga anti-tireoidiana por hipertireoidismo

Tempo de doença: _____
 Dose e marca de levotiroxina: _____
 Último TSH: _____ (valor, data, laboratório, referência)
 Comorbidades: _____

Medicações: _____

Grupo 1 (): inicia com levotiroxina em jejum – depois na refeição

Grupo 2 (): inicia com levotiroxina na refeição – depois jejum

1ª consulta: Tempo 0 – 1ª fase

Grupo 1 () ou 2 ()

Data: ____/____/____
 TSH = _____ T4livre = _____ T3 total = _____ Data: ____/____/____
 Dose e marca LT4 = _____

S # _____

O # _____

PA = _____ FC = _____

P = _____ E = _____ IMC = _____

Ausculta cardíaca e pulmonar _____

- P # Inquérito alimentar ✓
 # Fornecer medicação ✓
 # Orientar paciente sobre forma de tomar conforme grupo ✓
 # Fornecer requisição para nova coleta de sangue em 40 dias ✓
 # Agendar retorno em 45 dias ✓

NOME: _____ **RG:** _____ **Grupo 1 () 2 ()**

2ª consulta: Tempo 45 – 1ª fase **Grupo 1 () ou 2 ()**

Data: ___/___/___

TSH = _____ T4livre = _____ T3 total = _____ Data: ___/___/___

Dose e marca LT4 = _____

S # _____

O # _____

PA= _____ FC = _____ P = _____

Ausulta cardíaca e pulmonar _____

- P
- # Inquérito alimentar
 - # Fornecer medicação
 - # Orientar paciente sobre forma de tomar conforme grupo
 - # Fornecer requisição para nova coleta de sangue em 40 dias
 - # Agendar retorno em 45 dias

3ª consulta: Tempo 90 – fim da 1ª fase **Grupo 1 () ou 2 ()**

Data: ___/___/___

TSH = _____ T4livre = _____ T3 total = _____ Data: ___/___/___

Dose e marca LT4 = _____

S # _____

O # _____

PA= _____ FC = _____ P = _____

Ausulta cardíaca e pulmonar _____

- P
- INÍCIO DA 2ª FASE – INVERTER GRUPOS**
- # Inquérito alimentar
 - # Fornecer medicação
 - # Orientar paciente a trocar forma de administração, dependendo do grupo
 - # Fornecer requisição para nova coleta de sangue em 40 dias
 - # Agendar retorno em 45 dias

NOME: _____ **RG:** _____ **Grupo 1 () 2 ()**

4ª consulta: Tempo 45' – 2ª fase **Grupo 1 () ou 2 ()**

Data: ___/___/___
 TSH = _____ T4livre = _____ T3 total = _____ Data: ___/___/___
 Dose e marca LT4 = _____

S # _____

O # _____

PA= _____ FC = _____ P = _____

Ausculta cardíaca e pulmonar _____

- P # Inquérito alimentar
 # Fornecer medicação
 # Orientar paciente sobre forma de tomar conforme grupo
 # Fornecer requisição para nova coleta de sangue em 40 dias
 # Agendar retorno em 45 dias

5ª consulta: Tempo 90' – fim do estudo **Grupo 1 () ou 2 ()**

Data: ___/___/___
 TSH = _____ T4livre = _____ T3 total = _____ Data: ___/___/___
 Dose e marca LT4 = _____

S # _____

O # _____

PA= _____ FC = _____ P = _____

Ausculta cardíaca e pulmonar _____

- P # Orientar ingestão da levotiroxina em jejum
 # Agendar retorno em ambulatório do HC 45 dias

FIM DO ESTUDO

APÊNDICE 4 - RECORDATÓRIO ALIMENTAR

REFEIÇÃO	GRUPO DE ALIMENTOS	QUANTIDADE INGERIDA (em medida caseira)
Café da manhã	Leite Pão Açúcar Gordura Fruta Queijo Outro alimento	