



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – UFCG
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS – UACM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO – HUAC**

**PATRICK FERNANDO SILVA MACHADO
VÍTOR GOUVEIA SOARES**

**AVALIAÇÃO DA REPOSIÇÃO DE HORMÔNIO TIREOIDEANO (LEVOTIROXINA –
LT4) POR PACIENTES ATENDIDOS NOS AMBULATÓRIOS DO SERVIÇO DE
ENDOCRINOLOGIA DO HUAC/UFCG**

**CAMPINA GRANDE – PB
2019**

**PATRICK FERNANDO SILVA MACHADO
VÍTOR GOUVEIA SOARES**

**AVALIAÇÃO DA REPOSIÇÃO DE HORMÔNIO TIREOIDEANO (LEVOTIROXINA –
LT4) POR PACIENTES ATENDIDOS NOS AMBULATÓRIOS DO SERVIÇO DE
ENDOCRINOLOGIA DO HUAC/UFCG**

Trabalho de Conclusão de Curso
(TCC) apresentado à Coordenação do
Curso de Medicina (CCBS-UFCG) em
atenção à resolução CCBS nº 04/2010.

Orientadora: Professora Doutora Alana Abrantes Nogueira de Pontes

CAMPINA GRANDE – PB

2019

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

M149a

Machado, Patrick Fernando Silva.

Avaliação da reposição de hormônio tireoideano (Levotiroxina - LT4) por pacientes atendidos nos ambulatórios do Serviço de Endocrinologia do HUAC/UFCG / Patrick Fernando Silva Machado, Vítor Gouveia Soares – Campina Grande, 2019.

28f.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2019.

Orientadora: Alana Abrantes Nogueira de Pontes, Dra.

1.Hipotireoidismo. 2.Levotiroxina. 3.Jejum. I.Soares, Vítor Gouveia. II.Título.



ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

As 11 horas do dia 26/06/19, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Avaliação da deposição de hormônio tireoideano (Levetiracetam - LT4) por pacientes atendidos nos ambulatórios de serviço de endocrinologia do HUAC / UFCG

de autoria do(s) aluno(s):

PATRICIA FERNANDA SILVA MACHADO

VITON LOURENÇO SOARES

sendo orientados por:

ADRIANA ASSUNÇÃO NOBRE DE SOUZA

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

ADRIANA ASSUNÇÃO NOBRE DE SOUZA

ADRIANA ASSUNÇÃO NOBRE DE SOUZA

ADRIANA ASSUNÇÃO NOBRE DE SOUZA

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

VITON LOURENÇO SOARES

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 20 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu APROVAR o trabalho, conferindo a nota final de 9,9. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 26 JUNHO 2019.

Orientador

ADRIANA ASSUNÇÃO NOBRE DE SOUZA

Titular 1

ADRIANA ASSUNÇÃO NOBRE DE SOUZA

Titular 2

MARCELO OLIVEIRA DE SOUZA

Suplente

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é sem dúvida sinônimo de crescimento. É um símbolo de transição entre fases extremamente importantes em nossas vidas. Ao olharmos para trás percebemos tranquilamente a evolução, o amadurecimento.

Estamos recebendo um título que carregaremos por toda nossa vida, porém, há algo muito mais grandioso envolvido, uma bagagem robusta, densa, porém prazerosa. Uma mala cheia de conhecimento e experiências vividas. Uma mochila recheada pelo desejo de fazer o bem, de amar o próximo, de cuidar.

Tendo isso em vista seria impossível deixar de agradecer os personagens que tornaram essa jornada possível:

A Deus por ter nos guiado, fornecido forças para ultrapassar todas as dificuldades e que nos permitiu viver este momento;

Aos nossos pais, por toda dedicação e orientação e à toda nossa família pela torcida;

À Dra Alana Abrantes, pela inteligência, pelo respeito que sua figura representa, pelo currículo e trajetória inspiradora, além da disposição ao nos orientar de forma tão imediata;

A todos os pacientes, funcionários e professores do HUAC por terem contribuído com nossa formação pessoal, profissional e ética;

Aos amigos que foram fundamentais em todos os momentos;

A todos que, direta ou indiretamente, participaram da realização desse projeto.

RESUMO

O hipotireoidismo é uma doença prevalente não só no Brasil, como em todo o mundo. O tratamento consiste basicamente na administração diária do hormônio tireoideano (levotiroxina), e geralmente deve ser mantido indefinidamente pelos pacientes. A eficácia do tratamento depende, além da regularidade na tomada da medicação, da boa absorção pelo trato gastrointestinal. Atualmente há consenso de que a droga deve ser administrada em jejum, sem uso de qualquer outra medicação concomitante, e que seja respeitado um intervalo de no mínimo 30 minutos entre a tomada e a primeira ingestão de alimentos ou outras medicações. O objetivo deste estudo é avaliar como os pacientes atendidos nos ambulatórios do serviço de endocrinologia do HUAC vêm fazendo uso da levotiroxina, em relação ao horário do dia e o intervalo para primeira alimentação; avaliar a fidelidade à marca registrada em uso; avaliar perfil sociodemográfico dos mesmos e se houve alteração da dosagem nos últimos 12 meses em detrimento de alterações laboratoriais. A metodologia aplicada foi analisar 50 pacientes que foram selecionados nos vários ambulatórios de forma aleatória, portadores de hipotireoidismo, maiores de 18 anos e que aceitaram participar do estudo, aos quais foi aplicado um questionário. Os dados catalogados foram compilados para o programa spss 20.0, onde passaram por tratamento estatístico necessário. O projeto foi submetido ao comitê de ética em pesquisa do HUAC, sob número 10218919.7.0000.5182. Os resultados obtidos serão aqui apresentados, uma vez que espera-se encontrar regularidade na forma de uso da levotiroxina por esses pacientes. Palavras chave: Hipotireoidismo; levotiroxina; jejum;

ABSTRACT

Hypothyroidism is a prevalent disease not only in Brazil, but throughout the world. Treatment consists primarily of daily administration of thyroid hormone (levothyroxine), and should generally be maintained indefinitely by patients. The efficacy of the treatment depends, besides the regularity in medication intake, on the good absorption by the gastrointestinal tract. There is currently a consensus that the drug should be administered in fasting state without any other concomitant medication and that a minimum of 30 minutes should be observed between intake and first intake of food or other medications. The objective of this study is to evaluate how the patients treated at ambulatories of the HUAC endocrinology service have been using levothyroxine, in relation to the time of day and the interval for the first feeding; evaluate brand loyalty in use; to evaluate the sociodemographic profile of the population in analysis and if there was alteration of the dosage in the last 12 months in detriment of laboratory alterations. The methodology applied will be to analyze 50 patients who will be selected in the various outpatient clinics randomly, who are carriers of hypothyroidism, are over 18 years old and willing to participate in the study, to whom a questionnaire will be applied. The cataloged data will be compiled for the SPSS 20.0 program, where they will undergo the necessary statistical treatment. The project will be submitted to the Ethics and Research Committee of the HUAC, under log number 10218919.7.0000.5182. It is expected to find regularity in the use of levothyroxine by these patients. Keywords: Hypothyroidism; levothyroxine; fasting;

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HT – Hormônio da Tireoide

TSH – Hormônio tireoestimulante

LT4 – Levotiroxina

T4L – Tiroxina Livre

HUAC – Hospital Universitário Alcides Carneiro

rT3 – T3 reverso

ITE – Índice Terapêutico Estreito

FDA – Food and Drug Administration

AACE – American Association of Clinical Endocrinologists

ATA – American Thyroid Association

ES – Endocrine Society

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

SPSS – Statistical Package for Social Sciences

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição por sexo	13
Tabela 2 – Estratificação quanto ao grau de escolaridade	13
Tabela 3 – Tempo de uso da medicação em anos	13
Tabela 4 – Quanto ao uso da Levotiroxina.....	14
Tabela 5 - Relação de Tempo de ingestão do medicamento com Ajuste de dose....	14
Tabela 6 – Fidelidade quanto ao uso de mesma marca de LT4 desde a prescrição	15
Tabela 7 – Relação Nível de Escolaridade e Ajuste de Dose.....	15

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
2	JUSTIFICATIVA	3
3	OBJETIVOS	4
3.1	OBJETIVO GERAL:	4
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	4
4	REFERENCIAL TEÓRICO	5
5	METODOLOGIA	11
6	RESULTADOS	13
7	DISCUSSÃO	16
8	LIMITAÇÕES	19
9	CONCLUSÃO	20
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
	APÊNDICES E ANEXOS	23

1 INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é caracterizado por uma deficiência de produção do hormônio pela glândula tireoide, que pode ser severa ou moderada. Uma deficiência grave de hormônios da tireoide (HT) se manifesta como hipotireoidismo declarado. A forma moderada denominada hipotireoidismo subclínico raramente apresenta sinais e sintomas e é definida pela concentração de Hormônio tireoestimulante (TSH) bioquimicamente acima do limite superior do intervalo de referência, com os níveis de hormônio tireoideano permanecendo dentro do limite de referência (BRENTA et al., 2013).

O hipotireoidismo acomete cerca de 2% da população feminina e até 0,2% da população masculina. Cerca de 99% desses casos são decorrentes de hipotireoidismo primário (PEDROSA; SANTANA, 2006). Já em relação ao hipotireoidismo subclínico, estima-se que a prevalência na população geral seja em torno de 4% a 10%, sendo maior no sexo feminino, em idosos e inversamente proporcional ao conteúdo de iodo na dieta (SGARBI et al., 2013).

A reposição de levotiroxina (LT4) constitui-se no tratamento consagrado do hipotireoidismo independentemente da sua etiologia. No paciente ambulatorial, classicamente se recomenda a reposição inicial com incrementos graduais das doses de LT4. (VINAGRE; SOUZA, 2011).

A dose usual de reposição para a levotiroxina obedece à uma tabela de dosagem por faixa etária, porém situa-se, aproximadamente, entre 1,6 a 1,8 μ g/Kg do peso ideal, sendo, em média, 112 \pm 19 μ g/dia para adultos. Em condições ideais, a absorção do medicamento é, no mínimo, de 80% da dose administrada. Sua meia-vida é de sete dias. Durante o tratamento de reposição com hormônios tireoideanos, o achado de sintomas e sinais de hipotireoidismo, juntamente com a elevação do TSH e a redução dos níveis de tiroxina livre (T4L), pode ser visto. Nessa situação, o paciente pode não estar aderindo ao tratamento ou apresentando má absorção do medicamento (PEDROSA; SANTANA, 2006).

Alguns pacientes podem necessitar de doses mais altas ou mais baixas do que as geralmente utilizadas, devido às variações individuais na absorção e muitas outras condições associadas que possam alterar as necessidades de levotiroxina, como doenças gastrintestinais, horário de administração, administração em estado de jejum

ou alimentado, suplementos dietéticos e algumas drogas que podem interferir com a absorção de levotiroxina (VINAGRE; SOUZA, 2011).

Em relação à dieta, estudos mostraram que a absorção de levotiroxina é influenciada tanto pelo momento da tomada da medicação, quanto por certos alimentos ingeridos em concomitância. A ingestão de levotiroxina 15 minutos antes do café da manhã falhou em suprimir ou normalizar os níveis de TSH. Já administração da levotiroxina 60 minutos antes da primeira refeição foi capaz de manter o TSH em níveis desejados. Dieta rica em fibras e até mesmo café preto causaram mudanças na absorção de levotiroxina (LIWANPO; HERSHMAN, 2009).

Apesar de grande parte da literatura indicar o uso matinal da levotiroxina, estudos ainda apresentam sutis divergências quanto ao adequado momento do dia para ingestão da medicação. Um estudo clínico randomizado identificou queda nos níveis séricos de TSH de aproximadamente 1,25mUI/L e aumento de T4L em pacientes que fizeram uso da levotiroxina no período "bedtime". O mesmo estudo ainda destacou a maior conveniência para os pacientes que passaram a não necessitar adiar o café da manhã. Quando comparados valores de TSH de pacientes que faziam uso de Levotiroxina bedtime x 30 minutos antes do desjejum, parece haver maior benefício de controle hormonal no primeiro caso. (BOLK, et al.; 2015)

Quanto ao uso concomitante de medicações, algumas drogas têm sido relatadas por interferir na absorção de levotiroxina, incluindo: sulfato ferroso, hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio, colestiramina, sucralfate e mais recentemente, inibidores da bomba de prótons, que além de interferir na absorção, pode também aumentar a sua depuração (VINAGRE; SOUZA, 2011).

No que diz respeito ao uso de levotiroxina de laboratórios diferentes, percebem-se que pequenas variações nas dosagens de um mesmo preparado de levotiroxina podem resultar em importantes modificações nos valores séricos dos hormônios tireoidianos. Assim como variações entre preparados de diferentes marcas podem ter efeitos ainda mais marcantes. (WARD, 2011)

Este trabalho pretende avaliar uma amostra de pacientes atendidos no serviço de endocrinologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), portadores de hipotireoidismo, em uso de levotiroxina, em relação ao horário da administração, tempo entre tomada e primeira alimentação e/ou uso de outras medicações, para que a partir de então se possa enfatizar ainda mais as orientações que são repassadas.

2 JUSTIFICATIVA

A levotiroxina tem se mostrado fundamental no tratamento do hipotireoidismo. A compreensão de sua absorção pelo organismo vem sendo estudada desde o final da década de 60. Desde então, várias condições que resultam na má absorção dessa droga foram identificadas, tais como a ausência de jejum no momento de sua administração, uso concomitante de outras drogas, das mais variadas classes, problemas gastrointestinais intrínsecos e não fidelidade à marca da medicação prescrita originalmente.

O uso da levotiroxina sem o respeito às recomendações médicas - aquelas que visam mitigar quaisquer mecanismos de diminuição/perda de absorção - pode levar a falhas terapêuticas, com consecutivos aumentos na dose por parte dos prescritores, em tese evitáveis.

Tendo isso em vista, um estudo que visa avaliar como vem sendo feito o uso da levotiroxina por pacientes do HUAC se mostrou uma excelente opção para identificar os principais erros cometidos, permitindo que haja, futuramente, uma intensificação e direcionamento por parte dos especialistas no que diz respeito às devidas orientações de uso no ato da prescrição.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar o uso de reposição hormonal com Levotiroxina em pacientes ambulatoriais, atendidos no serviço de endocrinologia HUAC, em relação ao horário de administração e o ajuste de dose do Lt4 utilizada nos últimos 12 meses.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Correlacionar a fidelidade de marca usada do LT4 com o ajuste de dose do medicamento nos últimos 12 meses;
- Verificar o uso de alguma outra medicação ao momento da ingesta da levotiroxina;
- Analisar existência de pacientes de difícil controle hormonal;
- Avaliar perfil sócio demográfico desses pacientes.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

Após a sua introdução como um agente farmacêutico, a levotiroxina de sódio tem sido fundamental no tratamento de vários distúrbios da tireoide, incluindo hipotireoidismo primário, bócio nodular e câncer da tireoide. O tratamento habitual para o hipotireoidismo com levotiroxina sintético, oralmente administrado, tem como objetivo alcançar um nível hormonal normal de estimulante da tiroide (TSH) e levotiroxina livre. Na maioria dos casos os pacientes são gerenciados satisfatoriamente com uma dose de levotiroxina diariamente. A dosagem média de tratamento de levotiroxina é de 1,6 ug / kg de peso corporal por dia, ingerida com o estômago vazio e com o paciente evitando outros medicamentos ou comida durante 30-60 minutos e, pelo menos, 6 h de jejum. Em alguns casos, no entanto, apesar de grandes quantidades de levotiroxina, o hipotireoidismo persiste e uma análise anterior é necessária para determinar a sua origem exata. As causas possíveis incluem má absorção gastrointestinal, síndrome nefrótica, doença pancreática ou hepática, doença cardíaca, a gestação ou drogas e interações alimentares, sendo a fraca adesão a terapia a principal causa de doses elevadas(BRAVENBOER et al., 2016; TASKIRAN et al., 2017).

Levotiroxina representa a droga mais eficaz utilizada para o tratamento de hipotireoidismo. Ela representa uma das drogas mais comumente administradas do mundo, e a sua utilização tem vindo a aumentar nos últimos anos. Aproximadamente 60 a 90% de uma dose de LT4 é absorvida dentro de três horas após a ingestão, com a maior parte da absorção a decorrer no jejuno e íleo. O estômago vazio representa uma condição muito importante para a absorção de LT4, além de uma acidez gástrica correta para maximizar a absorção de LT4(MARINA, M. et al., 2016). É aconselhável que os pacientes tomem levotiroxina 60 minutos antes da primeira refeição do dia ou, pelo menos, quatro horas para além de outros medicamentos ou suplementos(LIWANPO; HERSHMAN, 2009; REISMAN et al., 2018)

Muitos estudos sobre a absorção do hormônio tireoidiano foram conduzidos, desde a década de 1960, para compreender as alterações da biodisponibilidade do LT4. Vários métodos têm sido desenvolvidos para analisar o mecanismo de absorção da levotiroxina. Hays (1960) desenvolveu um modelo compartimental baseado nos parâmetros de transporte gastrintestinal, onde a absorção do LT4 foi localizada no

duodeno, jejuno e íleo; principalmente nos dois últimos sítios, sendo aproximadamente 62-82% absorvido após a administração oral. Nas primeiras poucas horas após a ingestão oral, o LT4 distribui-se principalmente para o leito vascular e órgãos esplânicos antes da circulação para os tecidos periféricos, com um pico em duas a quatro horas(LIWANPO; HERSHMAN, 2009; VINAGRE; SOUZA, 2011)

Benvenga et al. 1995 relatou achados em quatro pacientes com bócio nodular, dois dos quais tinham tireoidite de Hashimoto. Nestes pacientes, a ingestão de levotiroxina 15 minutos antes do café da manhã não conseguiu suprimir ou normalizar os níveis de TSH. Em comparação com os controles eutireoídeos e hipotireoídeos, em estudo de absorção usando 100mcg de levotiroxina demonstrou-se tempo de atraso para o pico de absorção do T4 e redução da absorção máxima. Após um mês de separação do café da manhã e a ingestão de levotiroxina por, pelo menos, 60 minutos, os níveis de TSH nestes pacientes tornaram-se adequadamente suprimidos. Estas descobertas são a base de recomendações das correntes para ingestão oral de levotiroxina 60 min antes da ingestão de alimentos(LIWANPO; HERSHMAN, 2009).

A interferência da alimentação na absorção do LT4 foi evidenciada através de curvas de absorção pelos níveis de incremento do T4 sérico. Aguardar a alimentação por pelo menos uma hora, após a ingestão do LT4, resultou em normalização dos níveis de TSH. Utilizando o método de duplo isótopo desenvolvido pela Hays, observou-se que a absorção foi significativamente melhor no estado de jejum do que com a ingestão simultânea de alimentos em todos os grupos de estudo. Alguns componentes da alimentação como as fibras e a soja podem diminuir a biodisponibilidade do LT4, assim como grandes quantidades de papaia, café. Considerando o ciclo entero-hepático do T4, mesmo quando administrado separadamente ou parenteral, as fibras da dieta podem interagir com o T4 durante o seu reciclo no intestino. Assim, em pacientes ambulatoriais, uma monitorização da concentração do TSH é recomendada para os que fazem mudanças em sua dieta envolvendo o aumento no consumo de fibras e/ou soja(LIWANPO; HERSHMAN, 2009; RDZAK; WHITMAN; INZUCCHI, 2018; VINAGRE; SOUZA, 2011).

Pacientes com doença celíaca, insuficiência pancreática, síndrome do intestino curto, doença intestinal inflamatória e outras (incluindo aquelas que comprometem a secreção ácida normal do estômago, como gastrite crônica atrófica e infecção por

Helicobacter pylori devem ter a absorção do LT4 reduzida, frequentemente evidenciada pelo aumento do TSH.

A doença celíaca ocorre frequentemente com doença autoimune da tireoide. Como os sintomas da doença celíaca são muitas vezes sutis, muitos autores sugerem rastreio com anticorpos em pacientes com hipotireoidismo que necessitam de doses superiores às esperadas de levotiroxina(LIWANPO; HERSHMAN, 2009)

Destacando a importância da acidez gástrica na absorção de levotiroxina, *Centanni et al.* demonstraram diminuição da supressão do TSH em pacientes com infecção por *H. pylori* e gastrite atrófica do corpo do estômago. Usando testes de laboratório e histológico, 53 pacientes foram diagnosticados com infecção por *H. pylori* e 60 com gastrite atrófica - dos quais 31 também tiveram *H. pylori* concomitante. Os testes de função da tireoide e requisitos de dose diárias foram acompanhados por, pelo menos, 30 meses. Em comparação com o grupo de referência, o aumento de dose em 22% nos pacientes com infecção por *H. pylori* e em 27% nos pacientes com gastrite atrófica. Nos pacientes com ambos, infecção por *H. pylori* e gastrite atrófica, as necessidades de aumento foram ainda mais pronunciadas, em até 34%(LIWANPO; HERSHMAN, 2009).

Muitas medicações têm sido relatadas por interferir na absorção de LT4, incluindo: sulfato ferroso, hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio, colestiramina, sucralfato, algumas drogas antiepilépticas, tais como carbamazepina e fenitoína. Recentemente, inibidores da bomba de prótons, que além de interferir na absorção, pode também aumentar a sua depuração. Dentre essas, o inibidor da bomba de prótons deve ser instruído a tomar LT4 pelo menos 3 horas depois da administração dessas medicações(RDZAK; WHITMAN; INZUCCHI, 2018; VINAGRE; SOUZA, 2011).

Em pacientes internados em UTI as medicações frequentemente relatadas, por alterarem o eixo tireoidiano, são os glicocorticoides e as aminas simpaticomiméticas (dopamina). A administração aguda e em doses farmacológicas de glicocorticoides inibe a liberação pulsátil de TRH, levando, conseqüentemente, a diminuição dos níveis de TSH, da relação T3/ T4 e, concomitantemente, ocorre aumento da relação rT3 (T3 reverso) /T4, sugerindo que os glicocorticoides elevam a atividade da desidrase tipo 3. Essas alterações ocorrem tanto em pacientes normais e hipertireoideos, como em

pacientes hipotireoideos em uso de LT4. A dopamina inibe a liberação de TSH, resultando também em diminuição dos níveis de T4 e T3 (VINAGRE; SOUZA, 2011).

Vários sequestrantes de ácido biliar têm sido relatados para afetar a absorção de levotiroxina. Usando sacos intestinais de rato para examinar o transporte de tiroxina, os autores demonstraram que apenas 2,3% de tiroxina (radiomarcada) atravessa a parede intestinal na presença de colestiramina, em comparação com 74% sem a colestiramina. Por último, em cinco voluntários saudáveis, os autores demonstraram que um intervalo de, pelo menos, 4-5 h separando tiroxina e ingestão de colestiramina é necessária para atingir a absorção quase normal de levotiroxina (LIWANPO; HERSHMAN, 2009).

Sucralfato, um sal de alumínio de sulfato de sacarose, tem sido utilizado para tratar a doença de úlcera duodenal, gastrite e doença do refluxo. Sendo não-absorvível, apresenta interferência com o transporte intraluminal do hormônio da tireoide. Em estudos de ligação efetuados por Havrankova e Lahaie (1992), foi demonstrado interação significativa, uma vez que persistiram apesar da adição de grandes quantidades de levotiroxina para competir com a ligação (LIWANPO; HERSHMAN, 2009).

Semelhante ao sucralfato, antiácidos contendo alumínio também limitam a capacidade de absorção de levotiroxina através da mucosa intestinal. Em adicional, a formação do complexo catiónico alumínio-levotiroxina, reduzindo assim a sua biodisponibilidade (LIWANPO; HERSHMAN, 2009).

Aglutinantes de fosfato podem também prejudicar a absorção de levotiroxina. O carbonato de cálcio também é usado como um ligante de fosfato na insuficiência renal crônica e bloqueia a absorção de levotiroxina. Num estudo de 67 pacientes de hemodiálise em terapia concomitante com levotiroxina e ligante de fosfato (carbonato de cálcio, acetato de cálcio ou de sevelamer). o uso de carbonato de cálcio e de sevelamer foram ambos associados com níveis médios-elevados de TSH, que eram mais elevados do que aqueles com o acetato de cálcio (LIWANPO; HERSHMAN, 2009).

No entanto novas formulações, tais como forma líquida ou em cápsulas de gel estão agora disponíveis. O advento destas novas preparações de LT4 tem estimulado pesquisas para verificar o seu impacto no controle de TSH em pacientes com

hipotireoidismo e sobre o cumprimento desses pacientes em relação ao consumo do medicamento. Devido ao fato de LT4 líquido não precisar de dissolução gástrica e ser diretamente absorvido pelo intestino delgado.(MARINA, M. et al., 2016).

Tem sido sugerido que a levotiroxina, na forma de uma solução oral, pode ser menos propenso ao impacto de alguns fatores na absorção deste fármaco em comparação com os comprimidos convencionais. Por exemplo, estudos anteriores sugeriram que a solução oral foi menos afetada do que o comprimido em relação à má absorção de levotiroxina que poderia ser causada por inibidores da bomba de prótons ou outros medicamentos. Também foi relatado que as formulações orais de levotiroxina líquida poderiam diminuir o problema da má absorção causada pela intolerância à lactose, *Helicobacter pylori* ou cirurgia bariátrica quando comparada a formulações tradicionais em comprimido. Outros trabalhos mostraram uma melhor estabilização dos hormônios tireoidianos com a tiroxina líquida, em oposição a formulação de comprimidos(TANGUAY et al., 2018).

Medicamentos de ITE (Índice Terapêutico Estreito) são aqueles cuja diferença entre a concentração tóxica mínima difere menos de duas vezes da concentração eficaz mínima. São exemplos de drogas de ITE a digoxina, a teofilina e alguns antiarrítmicos e antiepilépticos que obrigam a um monitoramento estrito dos níveis séricos e/ou da resposta terapêutica. A levotiroxina é um medicamento ITE, conforme seu registro no FDA. No caso desses medicamentos que possuem estreito intervalo terapêutico, como os hormônios tireoidianos, algumas peculiaridades merecem consideração especial, como, por exemplo, a necessidade de monitoramento terapêutico constante para diminuir a vulnerabilidade do consumidor quanto à falta de garantias pertinentes à segurança e à eficácia dos medicamentos genéricos ou similares.(WARD, 2011)

Em relação ao uso de levotiroxina de marcas distintas deve-se destacar a questão da permutabilidade, que é o princípio básico de produção dos genéricos e se baseia no conceito de que o produto é bioequivalente ao original, ou seja, a permutabilidade garante ao consumidor que ele poderá utilizar o genérico tanto ao iniciar um tratamento quanto durante um tratamento em curso.(WARD, 2011)

Porém, pequenas variações nas dosagens de um mesmo preparado de levotiroxina podem resultar em importantes modificações nos valores séricos dos

hormônios tireoidianos. Variações entre preparados de diferentes marcas podem ter efeitos ainda mais marcantes.(WARD, 2011)

Membros da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), da American Thyroid Association (ATA) e da The Endocrine Society (TES) colaboraram para a criação de um instrumento de vigilância capaz de efetivamente avaliar a experiência dessas sociedades e dos mais frequentes prescritores de levotiroxina. Foram relatados 198 casos de efeitos adversos, dos quais 89,4% estavam relacionados à troca do produto prescrito. Em 91,6% dos casos, a troca havia sido feita pela farmácia sem o conhecimento do médico. Cinquenta e quatro casos (27,3% dos efeitos adversos reportados) de efeitos graves, como arritmias, isquemia miocárdica e fraturas osteoporóticas foram relatados e 96,3% deles estavam associados à troca do preparado prescrito de levotiroxina por outro. A substituição mais frequente foi a do produto de marca por um genérico. (WARD, 2011)

Enquanto persistem dúvidas em relação à bioequivalência e à permutabilidade dos preparados de levotiroxina existentes, o bom senso recomenda-se aconselhar os pacientes para que evitem a troca do preparado em uso e dosar TSH seis semanas após qualquer mudança. Portanto, fica claro que há vários fatores endógenos e exógenos que podem alterar a cinética de absorção de levotiroxina(LIWANPO; HERSHMAN, 2009).

5 METODOLOGIA

DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, transversal, descritivo envolvendo pacientes atendidos nos ambulatórios de endocrinologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), com hipotireoidismo e que já estejam em uso de terapia substitutiva com levotiroxina.

CASUÍSTICA

Foi proposto selecionar 50 pacientes entre abril e junho de 2019, entretanto, 35 pacientes provenientes dos Ambulatórios do Serviço de Endocrinologia do HUAC, portadores de hipotireoidismo, foram selecionados. Essa amostragem se deu por conveniência, sendo obtida de acordo com a capacidade operacional instalada de atendimento a 220 pacientes/mês com patologias tireoidianas.

Após aprovação no CEP do HUAC, sob CAAE 10218919.7.0000.5182, à proporção em que os pacientes iam sendo selecionados, eram orientados sobre necessidade de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE I), caso concordassem em participar do estudo e responderam a um questionário confeccionado pelos pesquisadores.

LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, localizado na Rua Carlos Chagas, s/n, Bairro São José, Campina Grande, Paraíba, local de referência para acompanhamento ambulatorial pela endocrinologia.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com idade acima de 18 anos com diagnóstico de hipotireoidismo e que estivessem usando a levotiroxina regularmente.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos aqueles que não preencherem os critérios de inclusão acima descritos, estarem em pós-operatório de cirurgia bariátrica ou não terem assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

COLETA DE DADOS

Para coleta de dados, foi aplicado questionário previamente elaborado (APÊNDICE II) no qual contém dados próprios dos pacientes e questionamentos quanto ao seu uso da LT4.

ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo recebeu anuência setorial e institucional das gerências do Hospital Universitário Alcides Carneiro. A coleta de dados apenas foi realizada após apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUAC (CEP – HUAC), seguindo as recomendações da Resolução Nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa envolvendo seres humanos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os cálculos foram realizados com o auxílio do *software* SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 20.0 sendo considerados como estatisticamente significantes $p \leq 0,05$. Variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão. As variáveis categóricas, expressas em proporções ou nominalmente, foram comparadas através do teste do qui-quadrado (χ^2), ou em algum momento pela correlação de Pearson.

6 RESULTADOS

A população estudada totalizou 35 pacientes, sendo 32 pacientes (91,4%) do sexo feminino e três (8,6%) do sexo masculino. A média da idade foi $49,68 \pm 16,54$ anos (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição por sexo

	n (%)
Sexo Feminino	32 (91,4%)
Sexo Masculino	3 (8,6%)

Fonte: Própria

Apenas um (2,9%) era não alfabetizado, 10 (28,6%) pacientes com ensino fundamental incompleto, seis (17,1%) ensino fundamental completo, cinco (14,3%) ensino médio incompleto, seis (17,1%) ensino médio completo, três (8,6%) ensino superior incompleto, quatro (11,4%) ensino superior completo (Tabela 2).

Tabela 2 – Estratificação quanto ao grau de escolaridade

	n (%)
Não Alfabetizado	1 (2,9%)
Ensino Fundamental Incompleto	10 (28,6%)
Ensino Fundamental Completo	6 (17,1%)
Ensino Médio Incompleto	5 (14,3%)
Ensino Médio Completo	6 (17,1%)
Ensino Superior Incompleto	3 (8,6%)
Ensino Superior Completo	4 (11,4%)

Fonte: Própria

Considerando o tempo de uso da medicação levotiroxina, 2 (6%) usavam a medicação há um ano, 11 (31%) usavam a medicação entre um e cinco anos e 22 (63%) usavam há mais de cinco anos (Tabela 3).

Tabela 3 – Tempo de uso da medicação em anos

	n (%)
Até 1 ano	2 (6,0%)
Entre 1 e 5 anos	11 (31,0%)
5 anos ou mais	22 (63,0%)

Fonte: Própria

Em relação ao horário que o paciente declara fazer a ingestão da levotiroxina 33 (94,3%) informaram ingerir em jejum e dois (5,7%) ingeriam logo após o desjejum.

Quando questionados sobre a fidelidade à marca da Levotiroxina utilizada, 23 (66,0%) afirmaram usar a mesma marca desde o início da terapia de reposição, enquanto que 12 (34,0%) afirmaram usar marcas distintas de Levotiroxina ao longo do tratamento. Sobre a necessidade de ajuste de dose de Levotiroxina nos últimos 12 meses, 13 (37,2%) afirmaram necessidade de mudança na dose, enquanto 21 (60%) não tiveram suas doses alteradas nesse intervalo de tempo. Já 1 (2,8%) não soube informar se houve ajuste de dose (Tabela 4).

Tabela 4 – Quanto ao uso da Levotiroxina

	n (%)
Fazem uso em Jejum	33 (94,3%)
Fazem uso da mesma marca	23 (66,0%)
Não realizaram ajuste de dose	21 (60,0%)
Não soube informar quanto a ajuste de dose	1 (3,0%)

Fonte: Própria

Em consequência do horário informado da ingestão do medicamento o tempo em que esperavam para ingerir qualquer alimento. Na população avaliada, um (3%) não soube responder, dois (6%) esperavam 15 minutos, 12 (36%) esperavam trinta minutos, 16 (48%) esperavam entre 30 até 60 minutos e dois (6%) esperavam mais de 60 minutos (Tabela 5).

Tabela 5 - Relação de Tempo de ingestão do medicamento com Ajuste de dose

Tempo para alimentr-Se após ingesta da medicação	Ajuste de Dose	
	Não n=20 (62,5%)	Sim n =12 (37,5%)
Até 15 Minutos	1 (5,0%)	1 (8,3%)
30 Minutos	9 (45,0%)	3 (25,0%)
30 A 60 Minutos	10 (50,0%)	6 (50,0%)
Mais De 60 Minutos	0	2 (16,7%)

p de Pearson -0,09. Fonte: Própria

Em se tratando do quesito mudança de fabricante de levotiroxina oral ao longo do tratamento, obteve-se os dados que 11 (32,3%) pacientes modificaram a marca originalmente prescrita, dentre os quais 6 (54,5%) necessitaram ajustar a dose nos últimos 12 meses (Tabela 6).

Tabela 6 – Fidelidade quanto ao uso de mesma marca de LT4 desde a prescrição

	Ajuste de Dose	
	Não n=21 (61,8%)	Sim n=13 (38,2%)
Uso de marca variada	5 (24,0%)	6 (46,0%)
Uso de mesma marca	16 (76,0%)	7 (54,0%)

$\rho = 0,176$. Fonte: Própria

No que diz respeito ao nível de escolaridade o presente estudo mostrou que pacientes que apresentavam menor escolaridade, não alfabetizado até ensino fundamental completo, apresentaram tendência a ajuste de doses em comparação com os que possuíam maior nível de escolaridade. (Tabela 7) .

Tabela 7 – Relação Nível de Escolaridade e Ajuste de Dose

Nível de Escolaridade	Ajuste de Dose	
	Não n=21 (61,8%)	Sim N=13 (38,2%)
Não Alfabetizado a Ensino Fundamental Completo	8 (38%)	8 (62%)
Ensino Médio Incompleto a Ensino Superior Completo	13 (62%)	5 (38%)

$\rho = 0,183$. Fonte: Própria

7 DISCUSSÃO

Várias são as condições julgadas como capazes de influenciar nos níveis séricos de hormônio tireoidiano após a administração de levotiroxina, tais como gravidez, o próprio envelhecimento, doenças que cursam com modificações na absorção ou metabolismo hormonal, rotina dietética, assim como várias medicações utilizadas para outras condições. (ABI-ABIB; VAISMAN, 2014)

Com relação à idade dos pacientes envolvidos, a média encontrada nesse estudo foi de 49,68 anos, que se mostrou equivalente a 49,57 encontrada em outro estudo (M. et al., 2016). Estatisticamente não houve evidência de que a média de idade dos pacientes no grupo que realizaram ajustes de doses é maior ou igual à média de idade do grupo de pacientes que não necessitaram realizar ajustes, mas sim menor. Tendo isso em vista, sugere-se que pacientes mais jovens, por motivos não bem definidos apresentaram maior suscetibilidade à necessidade de otimização de dose de levotiroxina. Entretanto, não foram encontrados na literatura estudos diretos que detalhassem sobre a influência da idade na eficácia do tratamento com levotiroxina.

Estudos do Brasil e do mundo apresentam dados semelhantes sobre a porcentagem maior de mulheres acometidas pelo hipotireoidismo em relação a parcela masculina também acometida por essa condição. Um grande estudo inglês demonstrou haver uma incidência de 3,5-5,0 por 1000 e 0,6-1,0 por 1000 entre mulheres e homens, respectivamente (TAYLOR et al., 2018). A prevalência de hipotireoidismo no Brasil entre as mulheres parece ser 2-3 vezes maior do que na população masculina (SGARBI et al., 2010). Além disso, é provável que neste trabalho tenha sido encontrado ainda mais participantes mulheres devido à falta de procura dos homens a serviços de saúde, algo que em geral está mais presente em especial na região nordestina onde ainda existe desinformação em relação a atenção à saúde e elevados níveis de abandono de tratamento, em relação a outras regiões.

O Brasil é um dos países com maior número de pessoas sem diploma do ensino médio de acordo com a OCDE (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico). Além disso há uma heterogeneidade gritante na distribuição do acesso à educação de qualidade, com variações brutais tanto dentro de uma mesma unidade federativa, como entre regiões. No Maranhão, por exemplo, apenas 8% da população

jovem adulta chega a entrar na faculdade, uma porcentagem baixa comparada a níveis internacionais, o que reflete as condições inadequadas que a região Nordeste está inserida (OECD Publishing 2018). Considerando o grau de escolaridade dos pacientes avaliados em relação ao ajuste de dose do LT4, observa-se que dos 13 pacientes fizeram o ajuste da dose, mais de 50% destes, estavam classificados no grupo de não alfabetizados até ensino fundamental completo. Portanto, é possível que haja uma falta de compreensão por parte destes pacientes em relação as informações repassadas.

Apenas dois pacientes da amostra avaliada neste estudo não utilizavam a medicação em jejum, como preconizam a maioria dos consensos e guidelines referentes ao uso de Levotiroxina (BRENTA et al., 2013). Ao que parece, a informação sobre a importância da utilização desta medicação em jejum, no que diz respeito à eficácia do tratamento, está sendo transmitida e aceita de forma clara pelos pacientes em questão.

A Levotiroxina é uma droga com uma estreita faixa terapêutica e por isso, as marcas dessa droga disponíveis no mercado devem ser extremamente confiáveis. Alguns estudos indicam que o grande número de marcas de LT4 disponíveis, assim como os processos que levam pacientes a usarem mais de uma dessas marcas, o que ocorre muitas vezes sem o conhecimento do médico prescritor, podem não estar garantindo terapias ótimas de substituição hormonal (HENNESSEY et al., 2010). Neste estudo foi percebido que a correlação entre fidelidade do uso de mesma marca desde a prescrição e a necessidade de ajuste de dose apresentou uma correlação fraca, além de negativa, indicando que dentro do grupo daqueles que foram fiéis à marca inicialmente prescrita há uma maior proporção de indivíduos que não necessitaram otimizar a dose, sugerindo que aqueles que modificaram a marca são mais susceptíveis à necessidade de otimização de dose. Ou seja, há uma concordância com os estudos vigentes na literatura sobre a possível diferença de biodisponibilidade entre as drogas.

Bevenga et al. 1995 relatou em um estudo envolvendo quatro pacientes com bócio nodular que ingerir LT4 15 minutos antes do café da manhã falhou em suprimir ou normalizar os níveis séricos de TSH. Após um mês separando a tomada da medicação e o café da manhã em pelo menos 60 minutos, os níveis de TSH desses pacientes se tornou adequadamente suprimido. Esses achados formam a base das

recomendações atuais de ingerir-se LT4 via oral 60 minutos antes de qualquer ingesta de alimento ou bebidas (LIWANPO; HERSHMAN, 2009). Outros estudos mostraram maior flexibilidade e afirmaram que deve haver um intervalo de pelo menos 30 minutos entre a tomada da medicação e a ingesta de alimento, ou, na impossibilidade da tomada em jejum, que se espere ao menos 2 horas após a dieta para assim ser feito o uso da medicação (SOUZA; ARAUJO, 2010). O presente estudo identificou que apesar de existir apenas uma fraca correlação estatística entre o tempo para alimentação após a tomada da medicação e o ajuste de dose, proporcionalmente há uma parcela menor de ajuste de dose entre aqueles que respeitavam pelo menos 30 a 60 minutos de jejum após o uso da medicação, o que corrobora os estudos supracitados

Várias medicações são conhecidas pela capacidade de alterar os níveis séricos de hormônios tireoidianos em pacientes hipotireoideos que fazem uso de terapia substitutiva com LT4, seja através da redução da absorção gastrointestinal ou pelo aumento da depuração metabólica.(ANINYEI et al., 2013). Pode-se citar como exemplo dessas medicações aquelas que interferem no transporte intestinal como sequestrantes biliares, sucralfato, antiácidos contendo alumínio, e além dessas outras mais comumente utilizadas como sulfato ferroso, carbonato de cálcio e os famosos inibidores de bomba de próton.(LIWANPO; HERSHMAN, 2009). Em pacientes que além de usarem LT4, usarem também uma dessas medicações, a administração de ambas deve ser cronologicamente distanciada em pelo menos 4-6h (LIWANPO; HERSHMAN, 2009)(SINGH; HERSHMAN, 2003). Neste estudo apenas três pacientes afirmaram fazer uso de alguma medicação de uso contínuo além da LT4. Em todos os casos, as medicações utilizadas (fluoxetina, anticoncepcional oral e anti-hipertensivos) não foram citadas na literatura como sendo responsáveis por alterações nos níveis séricos de hormônio tireoidiano.

8 LIMITAÇÕES

Devido a exiguidade do tempo para apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso, assim como também, a espera pela aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do HUAC, a amostra inicial prevista que era para 50 pacientes ficou em 35 pacientes, se mostrando uma amostragem relativamente pequena.

Apesar do questionário ser bem objetivo, em algumas variáveis: grau de Estudo, tempo de espera para alimentar-se após usar o LT4 e se houve ajuste da dose, alguns pacientes não responderam, seja por não saber, seja por descuido no ato da resposta.

Além dos empecilhos logísticos relacionados à aplicação do questionário, foi identificado dificuldade em encontrar trabalhos nacionais semelhantes, que permitissem, por exemplo, comparações entre o serviço avaliado e outros serviços pelo país.

9 CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes envolvidos na pesquisa respeitam as principais recomendações vigentes, principalmente no que diz respeito ao jejum perante a tomada da Levotiroxina; a espera de pelo menos 30 minutos para alimentar-se e a evitar uso de medicações concomitantes ao uso desta medicação. Já em relação ao respeito à marca inicialmente prescrita, foi percebido uma quantidade significativa de pessoas que trocaram de fabricante ao longo do tratamento, assim como foi percebido que o grau de escolaridade possui uma possível relação inversa com a necessidade de otimização de dose.

Tendo em vista a escassez de estudos semelhantes a este, principalmente nacionais, assim como as limitações citadas deste trabalho, é necessário a realização de estudos prospectivos, que possam acompanhar os pacientes de forma continuada, inclusive, avaliando laboratorialmente possíveis oscilações nos níveis de TSH, permitindo correlações muito mais fidedignas sobre as causas de difícil controle hormonal em pacientes que fazem reposição com Levotiroxina.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABI-ABIB, R. DE C.; VAISMAN, M. Is it necessary to increase the dose of levothyroxine in patients with hypothyroidism who use omeprazole? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 7, p. 731–736, 2014.

ANINYEI, M. et al. Effect of Proton Pump Inhibitors on Serum Thyroid-Stimulating Hormone Level in Euthyroid Patients Treated with Levothyroxine for Hypothyroidism. **Endocrine Practice**, v. 13, n. 4, p. 345–349, 2013.

BRAVENBOER, B. et al. Pseudomalabsorption of Levothyroxine: A Challenge for the Endocrinologist in the Treatment of Hypothyroidism. **European Thyroid Journal**, v. 6, n. 1, p. 52–56, 2016.

BRENTA, G. et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, n. 4, p. 265–99, 2013.

HENNESSEY, J. V et al. Original Article Adverse Event Reporting in Patients Treated With Levothyroxine : Results of the Pharmacovigilance Task Force Survey of the American Thyroid Association , American Association of Clinical Endocrinologists , and The Endocrine Society. 2010.

LIWANPO, L.; HERSHMAN, J. M. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 23, n. 6, p. 781–792, 2009.

M., M. et al. Circulating concentrations of free thyroxine after an oral intake of liquid levothyroxine taken either during fasting conditions or at breakfast. **Acta Biomedica**, v. 87, n. 3, p. 247–252, 2016.

NIENKE BOLK, MD; THEO J. VISSER, PHD; JUDY NIJMAN, BSC; INEKE J. JONGSTE, R.; JAN G. P. TIJSSSEN, PHD; ARIE BERGHOUT, MD, PHD, F. Effects of Evening vs Morning Levothyroxine Intake. v. 170, n. 22, p. 1996–2003, 2015.

PEDROSA, W.; SANTANA, G. Pseudomalabsorção de levotiroxina: relato de um caso. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 2, p. 308–313, 2006.

RDZAK, G. M.; WHITMAN, L. M.; INZUCCHI, S. E. Levothyroxine pseudo-malabsorption: testing and treatment in the outpatient setting. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 9, n. 7, p. 217–222, 2018.

REISMAN, T. et al. Concurrent Milk Ingestion Decreases Absorption of Levothyroxine. **Thyroid**, v. 28, n. 4, p. 454–457, 2018.

SGARBI, J. A. et al. Abordagem Clínica E Tratamento. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 57, n. 3, 2013.

SINGH, N.; HERSHMAN, J. M. Interference with the absorption of levothyroxine. **Current Opinion in Endocrinology and Diabetes**, v. 10, n. 5, p. 347–352, 2003.

SOUZA, P. M.-; ARAUJO, B. G. DE. Interação entre Levotiroxina e Alimentos. p. 9–10, 2010.

TANGUAY, M. et al. Pharmacokinetics and Comparative Bioavailability of a Levothyroxine Sodium Oral Solution and Soft Capsule. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v. 2, n. April, 2018.

TASKIRAN, B. et al. Is Parenteral Levothyroxine Therapy Safe in Intractable Hypothyroidism? **Journal of the National Medical Association**, v. 110, n. 3, p. 245–249, 2017.

VINAGRE, A. L. M.; SOUZA, M. V. L. DE. Interferências na absorção de levotiroxina e dificuldades no manuseio de pacientes com hipotireoidismo na unidade de terapia intensiva: relato de dois casos e revisão de literatura. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 23, n. 2, p. 242–248, 2011.

WARD, L. S. Levotiroxina e o problema da permutabilidade de drogas de estreito intervalo terapêutico. n. 1, p. 429–434, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar deste estudo: **AVALIAÇÃO DA REPOSIÇÃO DE HORMÔNIO TIREOIDEANO (LEVOTIROXINA – LT4) POR PACIENTES ATENDIDOS NOS AMBULATÓRIOS DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HUAC/UFCG.**

Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso não saiba ler ou haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, a pesquisadora e os alunos responsáveis pelo estudo estarão disponíveis para esclarecê-lo (a).

O hipotireoidismo é caracterizado por uma deficiência de produção do hormônio pela glândula tiroide, que pode ser severa ou moderada. Uma deficiência grave de hormônios da tiroide (HT) se manifesta como hipotireoidismo declarado. A reposição de LT4 constitui-se no tratamento consagrado do Hipotireoidismo independentemente da sua etiologia. No paciente ambulatorial, classicamente se recomenda a reposição inicial com incrementos graduais das doses de LT4. (VINAGRE; SOUZA, 2011)

Os objetivos deste estudo são: (Avaliar o uso adequado de reposição hormonal com Levotiroxina em pacientes ambulatoriais, atendidos no serviço de endocrinologia do HUAC, em relação ao horário de administração e o tempo entre a ingestão do medicamento e a primeira alimentação; verificar o uso de alguma outra medicação ao momento da ingestão da levotiroxina; Analisar existência de pacientes de difícil controle hormonal; Avaliar perfil sócio demográfico desses pacientes.

O (a) senhor (a) foi selecionado (a) aleatoriamente dentre os pacientes com hipotireoidismo com mais de 18 anos, atendidos neste serviço de endocrinologia do HUAC. Este estudo não lhe trará nenhum dano, seja moral, financeiro ou de saúde.

O (a) senhor (a) poderá sair a qualquer momento sem nenhum prejuízo, poderá se recusar a responder qualquer questionamento. Os benefícios serão do ponto de vista acadêmico e científico em comprovar ou descobrir mais complicações em relação ao uso de forma irregular ou errada da levotiroxina, buscando assim orientações para o paciente afetado e a comunidade geral.

Será aplicado um questionário e todas as perguntas serão explicadas. Nada neste estudo lhe trará riscos de morte, nem lhe custará nada, todos os encargos financeiros serão sob responsabilidade dos pesquisadores. Caso o (a) senhor (a) se sinta constrangido (a) por alguma coisa, será lhe garantida toda a assistência necessária. O local para realização da pesquisa será nos ambulatórios de endocrinologia do HUAC, situado no prédio do CAESE, situado à rua Carlos Chagas s/n, São José, Campina Grande – PB, 21015582.

Não haverá nenhuma compensação financeira pela sua participação, nem nenhuma despesa adicional. Ela será voluntária.

Os dados obtidos serão publicados em revistas científicas, entretanto sua identidade terá o sigilo necessário e obedecido.

Caso o (a) senhor (a) queira relata alguma queixa deverá se dirigir pessoalmente aos pesquisadores responsáveis ou por telefone 83.999713001 (Dra. Alana Abrantes Nogueira de Pontes), 83.987439826 (Patrick Fernando Silva Machado) e 87.999910602 (Vítor Gouveia Soares) ou dirigir-se a Delegacia do CRM em Campina Grande, localizada a rua Álvaro Gaudêncio, 173, Centro, fone 3343-1170 ou dirigir-se ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HUAC, localizado na rua Carlos Chagas, s/n, São José, Campina Grande – PB, 2101-5545.

Após ler e entender este documento e o estudo, além de receber todas as explicações necessárias, as quais não deixaram dúvidas, estou livre para decidir se participo ou não do estudo; e **ao assinar** este Termo em duas vias, **concordando em participar**, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais.

Campina Grande, _____

Assinatura do participante ou Digital – (Nome legível)

Assinatura do responsável pela pesquisa com CRM



Assinatura de duas testemunhas com RG :

Nome e Assinatura _____

Nome e assinatura _____

APÊNDICE II:**QUESTIONÁRIO****Paciente:** _____ **Idade:** _____**Naturalidade:** _____ **Procedência:** _____**Endereço:** _____**Gênero:** () Masculino () Feminino**Grau de escolaridade:**

- () Não alfabetizado () Ensino Médio Completo
() Ensino Fundamental Incompleto () Ensino Superior Incompleto
() Ensino Fundamental Completo () Ensino Superior Completo
() Ensino Médio Incompleto

Há quanto tempo faz uso da medicação Levotiroxina?

- () Há menos de 1 ano () Entre 1 ano e 5 anos () Mais de 5 anos

Como você faz uso da reposição hormonal com Levotiroxina?

- () Em jejum () Durante a primeira refeição () Após a primeira refeição

Quanto tempo após a ingestão da Levotiroxina você ingere qualquer alimento?

- () 15 minutos () 30 minutos () 1 hora () outro _____

Você faz uso de alguma medicação concomitante à ingestão da levotiroxina?

- () Sim, _____ () Não

.Você faz uso de algum alimento concomitante à ingestão da levotiroxina?

- () Sim, _____ () Não

Nos últimos 12 meses precisou ajustar dose da levotiroxina?

- () Sim () Não

Sempre fez uso da mesma marca que foi inicialmente prescrito?

- () Sim () Não.

ANEXO I:

UFCG - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA REPOSIÇÃO DE HORMÔNIO TIREOIDEANO (LEVOTIROXINA - LT4) POR PACIENTES ATENDIDOS NOS AMBULATÓRIOS DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HUAC/UFCG

Pesquisador: Alana Abrantes Nogueira de Pontes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 10218919.7.0000.5182

Instituição Proponente: Hospital Universitário Alcides Carneiro - Campina Grande/PB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.323.663

Apresentação do Projeto:

O hipotireoidismo é uma doença prevalente não só no Brasil, como em todo o mundo. O tratamento consiste basicamente na administração diária do hormônio tireoideano (levotiroxina), e geralmente deve ser mantido indefinidamente pelos pacientes. A eficácia do tratamento depende, além da regularidade na tomada da medicação, da boa absorção pelo trato gastrointestinal. Atualmente há consenso de que a droga deve ser administrada em jejum, sem uso de qualquer outra medicação concomitante, e que seja respeitado um intervalo de no mínimo 30 minutos entre a tomada e a primeira ingestão de alimentos ou outras medicações. A levotiroxina tem se mostrado fundamental no tratamento do hipotireoidismo. A compreensão de sua absorção pelo organismo vem sendo estudada desde o final da década de 60. Desde então, várias condições que resultam na má absorção dessa droga foram identificadas, tais como a ausência de jejum no momento de sua administração, uso concomitante de outras drogas, das mais variadas classes, assim como problemas gastrointestinais intrínsecos. O uso da levotiroxina sem o respeito às recomendações médicas - aquelas que visam mitigar quaisquer mecanismos de diminuição/perda de absorção - pode levar a falhas terapêuticas, com consecutivos aumentos na dose por parte dos prescritores, em tese evitáveis. Será realizado estudo observacional, transversal, descritivo e prospectivo, nos ambulatórios de endocrinologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro, no período entre abril e maio de 2019. A

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n
Bairro: São José **CEP:** 58.107-670
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 **Fax:** (83)2101-5523 **E-mail:** cep@huac.ufcg.edu.br

**UFCG - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE**



Continuação do Parecer: 3.323.663

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram a seguinte documentação:

- 1- Projeto de Pesquisa;
- 2- Folha de rosto;
- 3- Informações Básicas do Projeto de Pesquisa;
- 4- Declaração de compromisso dos pesquisadores;
- 5- Declaração de Divulgação dos Resultados;
- 6- Termo de Anuência Institucional – Hospital Universitário Alcides Carneiro;
- 7- Termo de Anuência Setorial;
- 8- Cronograma;
- 9- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE;
- 10- Instrumento a ser utilizado para coletar as informações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do que foi exposto pela pesquisadora ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HUAC/ UFCG, o projeto encontra-se de acordo com as atribuições definidas na Resolução Nº 466, de 12 Dezembro de 2012, bem como embasado na carta circular número 122/2012 CONEP/CNS/MS, portanto não apresenta pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1320026.pdf	08/05/2019 12:59:24		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOF.docx	08/05/2019 12:58:11	VITOR GOUVEIA SOARES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	08/05/2019 12:57:23	VITOR GOUVEIA SOARES	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto2.pdf	25/03/2019 11:55:57	VITOR GOUVEIA SOARES	Aceito
Outros	divulgacao.pdf	22/03/2019 18:41:34	Alana Abrantes Nogueira de Pontes	Aceito

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n
 Bairro: São José CEP: 58.107-670
 UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
 Telefone: (83)2101-5545 Fax: (83)2101-5523 E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br

UFCG - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.323.663

Outros	setorial.pdf	22/03/2019 18:37:08	Alana Abrantes Nogueira de Pontes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia10.pdf	22/03/2019 18:35:48	Alana Abrantes Nogueira de Pontes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	pesquisadores.pdf	22/03/2019 17:59:27	Alana Abrantes Nogueira de Pontes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINA GRANDE, 14 de Maio de 2019

Assinado por:
Andréia Oliveira Barros Sousa
(Coordenador(a))

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n
Bairro: São José CEP: 58.107-670
UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 Fax: (83)2101-5523 E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br